

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



جامعة بجاية
Tasdawit n'Bgayot
Université de Béjaïa



UNIVERSITE A. MIRA Bejaia
FACULTE de TECHNOLOGIE
DEPARTEMENT de GENIE des PROCÉDES

Mémoire
Présenté Pour Obtenir Le Diplôme De Master En Génie Des Procédés

Spécialité
Génie des Procédés

Option
Sciences et Technologie des Médicaments

Thème

Masquage du Goût d'un Principe Actif à base des Polymères par deux Techniques

(La Coprécipitation et la Granulation par Voie Humide)

Présenté Par :

M^r ABDERRAHMANI Amrane et M^r AIT MEZIANE Billal

Devant le Jury :

Président	M ^r REZGUI Farouk	Univ. A- MIRA Béjaia
Promoteurs	M ^{me} BOUCHAL Fatiha	Univ. A- MIRA Béjaia
	M ^{me} AYACHI Nabila	Univ. S.DAHLAB Blida
Examineur	M ^{me} BOUCHERBA Nawel	Univ. A- MIRA Béjaia

JUIN 2014.

Remerciements

C'est avec humilité et gratitude que nous reconnaissons ce que nous devons :

Nous commençons par remercier et rendre grâce à Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage et la volonté de mener à bon terme ce travail.

*Nos remerciements vont en particulier à **M^{me}Bouchal Fatiha** notre promotrice, qui nous a dirigé et beaucoup aidé afin de mener à bien ce travail.*

*Nos sincères remerciements à notre co-promotrice (saidal) **M^{me} Ayachi Nabila** pour son aide inestimable et ses précieux conseils.*

*Nos sincère remerciements au président de juré **Mr Rezgui Farouk** et à l'examinatrice **M^{me} Boucherba Nawel** d'avoir acceptés de jurer notre travail.*

Nous tenons aussi à remercier tous les enseignants de l'option Science et technologie des médicaments sans exception.

Nous tenons à remercier également nous enseignants de différentes phases d'enseignement.

Notre sincère reconnaissance à l'ensemble des personnels de la filiale antibiotical du Groupe Saidal pour leurs collaborations et leur accueil chaleureux,

Que tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, trouvent ici nos sincères reconnaissances.



Merci

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Ma très chère mère qui m'a tant aidé avec son soutien. Elle est ma source de courage et de patience. Je lui exprime toute ma reconnaissance.

Mon très cher père pour sa patience et sa compréhension.

Mes frères et ma sœur pour leurs soutiens.

Mon binôme Billal et sa famille.

Tous mes copains sans exception.

Tous mes amis (es) qui m'ont aidé de près ou de loin à réaliser ce travail



Amrane



Dédicaces

*C'est avec un grand plaisir Je dédie
ce modeste travail en guise de
respect et de reconnaissances à*

*Mes Très Chers Parents, en témoignage et en
gratitude de leur dévouement et leur soutien
permanent durant toutes mes années d'études, leurs
sacrifices illimités, leur réconfort moral et tous les efforts
qu'ils ont consentis pour mon éducation et mon instruction
pour me voir réussir un jour... sans eux je n'arriverais pas....
Que Dieu les garde pour moi...*

*A mes chères frères : Lyes, Abderzak et Amine qu'ils ont été
toujours mon bras droit.*

A ma belle sœur et tout ça famille.

A mes cousins et cousines.

Et à toute ma grande famille.

A mon binôme Amrane et toute ça famille.

*A mes chers amis frères: Ghanou, Sofiane, Akli, Hicham,
Moumouh, Samy, Azedine, Waali, Salim, karima, naima,
salima, et fahima.*



Bissal

Liste des Figures

Fig. 1-1 : Structure Principale des Macrolides.....	14
Fig. 3-1 : Présentation des régions gustative au niveau da la langue.....	18
Fig. 4-1 : Produit de référence Zomax® suspension buvable.....	25
Fig. 4-2 : Produit formulé et étudié par le groupe saïdal.....	26
Fig. 4-3. Structure chimique de l'azithromycine.....	27
Fig. 4-4 : Aspect de l'Eudragit L100-55.....	28
Fig. 4-5 : Structure chimique de eudragit® L100-55.....	29
Fig. 4-6 : Aspect de la Gomme Xanthane.....	30
Fig. 4-7 : Structure Chimique de la gomme Xanthane.....	30
Fig. 4-8 : Aspect de la HPMC (Hydroxypropylméthylcellulose).....	32
Fig. 4-9 : Strecture Chimique de HPMC Hydroxypropylméthylcellulose).....	32
Fig. 4-10 : Aspect de l'aerosil (Colloidal silicon dioxide).....	34
Fig. 4-11 : Structure chimique de l'Aerosil (Colloidal silicon dioxide.....	34
Fig. 4-12 : Mécanisme de masquage par le copolymère.....	43
Fig. 5-1 : Graphe représentant la distribution granulométrique du produit Zomax® en ascendant et en descendant.....	54
Fig. 5-2 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles pour le produit générique Zomax®.....	55
Fig. 5-3 : Courbe de distribution granulométrique cumulatif de la formulation 1.....	57
Fig. 5-4 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles de la formulation 1.....	57
Fig. 5-5 : courbes de distribution granulométrique cumulatif de la formulation 2.....	59
Fig. 5-6 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles de la formulation 2.....	59
Fig. 5-7 : Courbes de distribution granulométrique de la formulation 3.....	61
Fig. 5-8 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles de la formulation 3.....	61
Fig. 5-9 : Courbes de distribution granulométrique cumulatif de la formulation 4.....	63
Fig. 5-10 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles de la formulation 4.....	63
Fig. 5-11 : Courbes de distribution granulométrique cumulatif de la formulation 5.....	65
Fig. 5-12 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles de la	

Liste des Figures

formulation 5.....	65
Fig. 5-13 : Courbes de distribution granulométrique cumulatif de la formulation 6.....	67
Fig. 5-14 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles de la formulation 6.....	67
Fig. 5-15 : Courbes de distribution granulométrique cumulatif de la formulation 7.....	69
Fig. 5-16 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des de la formulation 6.....	69
Fig. 5-17 : Chromatogramme représentant le résultat d'analyse du principe actif non masqué par infrarouge.....	70
Fig. 5-18 : Chromatogramme représentant résultat d'analyse de copolymère acide méthacrylique par l'Infrarouge.....	71
Fig. 5-19 : Chromatogramme représentant le résultat d'analyse infrarouge de la formulation 1 par infrarouge.....	72
Fig. 5-20 : Chromatogramme représentant Résultat d'analyse de la formulation 2 par infrarouge.....	73
Fig. 5-21 : Chromatogramme représentant le résultat d'analyse de la formulation 3 par infrarouge.....	74
Fig. 5-22 : Chromatogramme représentant le résultat d'analyse de la formulation 4 par infrarouge	75
Fig. 5-23 : Chromatogramme représentant résultat d'analyse de l'HPMC (hydroxypropylméthylecellulose) par infrarouge	76
Fig. 5-24 : Chromatogramme représentant le résultat d'analyse de la Gomme Xanthane par infrarouge.....	77
Fig. 5-25 : Chromatogramme représentant le résultat d'analyse de l'Aerosile par infrarouge.....	78
Fig. 5-26 : Chromatogramme représentant le résultat d'analyse infrarouge de la formulation 5 par infrarouge	79
Fig. 5-27 : Chromatogramme représentant le résultat d'analyse infrarouge de la formulation 6 par infrarouge	80
Fig. 5-28 : Chromatogramme représentant le résultat d'analyse infrarouge de la formulation 7 par infrarouge.....	81
Fig. 5-29 : Chromatogramme représentant le dosage par HPLC d'étalon.....	82
Fig. 5-30 : Chromatogramme représentant le dosage par HPLC de l'essai (1) au bout	

Liste des Figures

des 45 minutes de dissolution.....	83
Fig. 5-31 : Cinétique de dissolution des formulations obtenues par la technique de granulation.....	84
Fig. 5-32 : Cinétique de dissolution des formulations obtenues par la technique de granulation par voie humide.....	85
Fig. 5-33- Histogramme des Résultats de test du goût sur le produit á goût masqué.....	86

Liste des Tableaux

Tableau I-1 : Voies et les formes galéniques les plus courantes.....	4
Tableau III-1 : Choix des arômes.....	21
Tableau IV.1 : Description de produit générique Zomax®.....	25
Tableau IV.2 : Description de produit formulé et étudié par groupe Saïdal.....	26
Tableau IV-3 : Caractéristiques physico-chimique du principe actif azithromycin.....	27
Tableau IV-4 : Caractéristiques physico-chimiques de l'eudragit L100-5.....	29
Tableau IV-5 : Caractéristiques Physico-chimiques de la Gomme Xanthan.....	31
Tableau IV-6 : Caractéristiques physico-chimiques HPMC.....	33
Tableau IV-7 : Caractéristiques physico-chimiques Aerosil (Dioxyde de silicium colloïdal).....	34
Tableau IV-8 : Caractéristique physico-chimiques des excipients utilisé dans la formulation.....	36
Tableau IV-9 : Caractéristique physico-chimiques du réactif utilisé dans la formulation.....	37
Tableau IV-10 : Caractéristiques physico-chimiques des réactifs utilisé dans les analyses.....	38
Tableau IV-11 : Description des différents équipements de fabrication et d'analyse....	40
Tableau IV-12 : Formulations masqué par la technique de copricipitation.....	41
Tableau IV-13 : Formulations masqué par la technique de granulation par voie humide.....	43
Tableau IV-14 : Choix du pH du milieu de dissolution	47
Tableau IV-15 : Pourcentage du goût amer et de l'arrière goût.....	49
Tableau V.1: Tassement des formulations masquées par la technique de coprécipitaion.....	50
Tableau V.2 : Echelle d'aptitude a l'écoulement.....	51
Tableau V.3 : Tassement des formulations masquées par la technique de granulation par voie humide.....	52
Tableau V-4 : Résultats du tamisage du produit générique Zomax®.....	53
Tableau V-5 : Résultats du tamisage de la formulation 1.....	56
Tableau V-6 : Résultats du tamisage de la formulation 2.....	58
Tableau V-7 : Résultats du tamisage de la formulation 3.....	60
Tableau V-8: Résultats du tamisage de la formulation 4.....	62

Liste des Tableaux

Tableau V-9 : Résultats du tamisage de la formulation 5.....	64
Tableau V-10 : Résultats du tamisage de la formulation 6.....	66
Tableau V-11 : Résultats du tamisage de la formulation 7.....	68
Tableau V-12 : Résultats de Test de dissolution des différentes formulations.....	85

Liste des Schémas

Schéma II-1 : Système de classification des macrolides.....	13
Schéma III-1 : Système de transmission des stimulations gustatives.....	19
Schéma III-2 : Différentes étapes de la coprécipitation.....	20

Partie Bibliographique

Introduction générale

Introduction.....	1
Objectif du travail.....	2

Chapitre I : Généralités sur les médicaments pédiatriques

I.1) Introduction.....	3
I.2) Définition et classification de la population pédiatrique.....	3
I.3) Particularités de la population pédiatrique.....	3
I.4) Formulation des médicaments pédiatriques.....	3
I.5) Les voies et les formes galéniques les plus courantes.....	4
I.6) Facteurs influençant sur le choix de la voie d'administration.....	4
I.7) La voie orale.....	6
I.8) Les formes galéniques utilisées en pédiatrie.....	7

Chapitre II : Les Antibiotiques

II.1) Introduction.....	10
II.2) Définition.....	10
II.3) Historique.....	10
II.4) Mécanismes d'action des Antibiotiques.....	11
II.5) Le choix optimal d'un Antibiotique.....	11
II.6) Les principales familles des Antibiotiques.....	12

Chapitre III : Les techniques de masquage de goût

III.1) Introduction.....	16
III.2) La physiologie du goût.....	16
III.3) Facteurs influençant le goût.....	17
III.4) La langue et les papilles gustatives.....	18
III.5) Transmission des stimulations gustatives.....	18
III.6) Techniques de masquage du goût.....	20
III.7) Les facteurs qui sont pris en considération dans le masquage du goût.....	22

Partie expérimentale

Introduction	24
---------------------------	----

Chapitre IV : Matériels et méthodes

IV.1) Matériels	25
IV.1.1) Caractéristiques de produit commercial ZOMAX[®]	25
IV.1.2) Description du produit formulé par le Groupe SAIDAL	26
IV.1.3) Matières premières utilisées pour la formulation galénique	27
IV.1.4) Equipements utilisés	39
IV.2) Méthodes	41
IV.2.1) Masquage du goût par la technique de copréciptation	41
IV.2.2) Masquage du goût par la technique de granulation par voie humide	43
IV.3) Contrôles des essais de formulation	45
IV.3.1) Contrôles pharmaco-techniques	45
IV.3.1.1) Test de tassement	45
IV.3.1.2) Analyse granulométrique (Tamisage)	45
IV.3.2) Analyse par spectrophotométrie infrarouge FTIR	46
IV.3.3) Contrôle biopharmaceutique	46
IV.3.3.1) Préparation du milieu de dissolution	46
IV.3.3.2) Protocole de dissolution in vitro	47
IV.3.3.3) Dosage du principe actif par HPLC	48
IV.3.4) Test du goût	49

Chapitre V : Résultats et discussion

V.1) Résultats obtenus pour le contrôle de tassement	50
V.1.1) Essais réalisés par la technique de copréciptation	50
V.1.2) Essais réalisés par la technique de granulation par voie humide	52
V.2) Résultats obtenus pour l'analyse granulométrique (Tamisage)	53
V.2.1) Produit commercial Zomax[®]	53
V.2.2) Essais réalisés par la technique de copréciptation	56

V.2.3) Essais réalisés par la technique de granulation par voie humide.....	64
V.3) Caractérisation par infrarouge.....	70
V.3.1) Essais réalisés par la technique de coprécipitation.....	72
V.3.2) Essais réalisés par la technique de granulation par voie humide.....	76
V.4) Résultats obtenus pour le test de dissolution.....	82
V.5) Test du goût du principe actif masqué.....	86
V.5.1) Essais réalisés par la technique de coprécipitation.....	86
V.5.2) Essais réalisés par la technique de granulation par voie humide	87
<u>Conclusion générale</u>	88

Introduction Générale

Introduction Générale

Introduction Générale

Alors que l'administration des médicaments chez l'adulte est très précisément étudiée pour atteindre une efficacité optimale en l'absence d'effets toxiques, les connaissances qui devraient permettre d'atteindre un tel niveau de contrôle chez l'enfant manquent cruellement. En conséquence, les pédiatres se trouvent parfois dans l'obligation de prescrire des médicaments mal adaptés en termes de dosage, de posologie, de voie d'administration, d'indication précise et de formulation[1].

Parmi les formes à privilégier, se trouvent les formes destinées à la voie orale, solides ou liquides. Les formes liquides sont les plus adaptées aux jeunes patients en raison de leur facilité d'administration. L'absence de formes liquides adaptées à l'enfant peut amener à l'utilisation de formes injectables par voie orale. Cette pratique présente des risques thérapeutiques dus à la non-prise en compte du pH des solutions, de la présence d'éventuels excipients incompatibles avec la voie orale et de la biodisponibilité orale inconnue de ces solutions. Par contre, les formes liquides exigent comparativement aux formes sèches, des études de stabilité et de péremption plus approfondies. Etant donné la nature du milieu, la probabilité de dégradation du principe actif est augmentée et la contamination microbienne favorisée. Pour pallier à ces inconvénients, il est possible d'envisager des poudres ou granulés pour solution ou suspension, à reconstituer extemporanément [1].

Les formes solides offrent certains avantages tels qu'une stabilité et une maniabilité améliorée ainsi qu'une grande précision de dosage. Elles représentent également une alternative de formulation pour les principes actifs sensibles en milieu aqueux. De plus, la possibilité de réaliser un enrobage de la forme finale permet au goût de devenir un facteur moins critique. Cette capacité offre également l'opportunité de développer des formulations à libération modifiée, techniquement plus difficiles pour les formes liquides.

Une formulation pédiatrique idéale pour la voie orale devrait être facilement administrable, stable, efficace, très bien tolérée, de faible coût de production et avoir une bonne palatabilité, c'est à dire posséder un goût et une odeur acceptable. Il s'agit donc d'un problème possédant de multiples paramètres, la plupart desquels seront discutés dans ce manuscrit.

Introduction Générale

L'objectif de travail :

Dans notre expérimentation nous nous sommes intéressés au masquage du goût d'un antibiotique appartenant à la famille des macrolides et ce par différentes techniques ; A cet effet nous avons procédé à deux types d'essais :

- Masquage du goût par la technique **de coprécipitation** en milieu organique par un (Acide méthacrylique copolymère "Methacrylic Acid - Ethyl Acrylate Copolymer)
- Masquage du goût par la technique de **granulation par voie humide** moyennant de deux polymères hydrophiles : HPMC (hydroxypropylmethylcellulose) et la Gomme Xanthane (carboxymethylcellulose).

Ce manuscrit est scindé en deux parties :

Une partie bibliographique et une partie expérimentale :

- **La partie bibliographique comprend trois chapitres**
 - ✓ Le premier chapitre s'intéresse sur les médicaments à usage pédiatrique et les facteurs influençant sur le choix de la forme et la voie d'administration des médicaments.
 - ✓ Le deuxième chapitre est consacré aux différentes classes d'antibiotiques, mécanismes d'actions et les facteurs de choix d'antibiotique.
 - ✓ Le troisième chapitre traite les différentes méthodes de masquage du goût.
- **Dans la partie expérimentale**

Nous exposerons d'une part les différentes caractéristiques granulométriques, microscopiques et physico-chimiques des produits de références et d'autre part un protocole expérimental qui permet de formuler un générique qui sera comparé aux produits de références et le protocole expérimental de notre produit formulé à goût masqué, par ailleurs nous exposerons et discuterons les résultats de notre travail.

Enfin nous achevons ce mémoire par une conclusion qui récapitule des résultats obtenus.

Chapitre I

Chapitre I : Généralités sur les médicaments pédiatriques**I.1) Introduction**

Un médicament destiné à l'enfant nécessite une présentation galénique spécifique et adaptée aux caractéristiques de son âge pour permettre une administration simple et sûre[1].

I.2) Définition et classification de la population pédiatrique

La population pédiatrique est très hétérogène. Le terme « enfant » est un terme générique qui recouvre des individus totalement différents d'un point de vue de l'âge et du poids. La population pédiatrique peut se classer par catégories de tranches d'âge basées sur les paramètres physiologiques et les caractères communs existant à l'intérieur de chaque tranche d'âge:

- Nouveau-né prématuré (moins de 37 semaines de gestation),
- Nouveau-né à terme : de 0 à 27 jours,
- Nourrisson : de 1 à 23 mois,
- Enfant (au sens strict) : de 2 à 11 ans,
- Adolescent : de 12 à 16 ou 18 ans en fonction des pays [1].

I.3) Particularités de la population pédiatrie

L'enfant est un organisme en maturation, loin d'être simplement un «Modèle réduit» de l'adulte. L'administration d'un médicament à l'enfant nécessite de garder en mémoire l'importante variabilité et les changements constants en termes de pharmacocinétique que subit l'organisme dans cette période de vie [1].

I.4) Formulation des médicaments pédiatrique

La galénique doit permettre de formuler des spécialités adaptées à la population pédiatrique si particulière. Le véritable défi vient du fait que les informations disponibles sur l'acceptabilité des différentes formes galéniques existantes (comme taille, goût, ...), sur la tolérance et la sécurité des excipients employés en fonction de l'âge et du stade de développement de l'enfant sont encore très limitées [1].

I.5) Les voies et les formes galéniques les plus courantes [3]

Parmi les voies d'administration et les formes galéniques les plus courantes on trouve :

Voies	Formes principales
-Orale	-Comprimés, gélules, solutions ou suspensions aqueuses
-Parentérale	-Solutions aqueuses
-Rectale	-Suppositoires
-Vaginale	-Comprimés solutions aqueuses
-Ophtalmique	-Solutions aqueuses
-ORL	-Solutions aqueuses pulvérisées ou non
-Percutanée	-Pommades et solutions
-Injectable	-Solutions aqueuses

Tableau I-1 : Les voies et les formes galéniques les plus courantes

I.6) Facteurs influençant sur le choix de la voie d'administration

Le choix de la voie d'administration est en effet influencé et même parfois, conditionné par certains facteurs tels que [1]:

a) Capacité à utiliser les différentes formes galéniques

Cette capacité est essentiellement liée à l'âge et plus précisément au stade de développement physique (coordination des gestes, ...) et intellectuel (compréhension). La problématique majeure demeure dans la délimitation du seuil d'âge à partir duquel il est considéré qu'un enfant peut avaler une forme solide (comprimé, gélule, ...) en toute sécurité [2]. D'après, l'âge moyen de 6 ans est défini pour cela, même s'il est toujours indispensable de prendre en compte et d'évaluer l'état de santé du patient; des différences interindividuelles étant perpétuellement présentes. La voie orale demande également certaines exigences concernant les caractéristiques de la forme pharmaceutique comme le goût, l'odeur ou encore la texture, facteurs essentiels pour l'acceptabilité et l'adhérence au traitement thérapeutique des jeunes enfants. Le cas particulier des comprimés buccaux ou sublinguaux nécessite en plus, de la part de l'enfant, une capacité à conserver le médicament sur son site d'absorption. Enfin, toute voie sollicitant des administrations répétées est à éviter du fait du caractère inconfortable et du stress potentiel provoqué par chaque prise du médicament [1].

b) Type de pathologie (aiguë ou chronique)

En cas de pathologie aiguë, associée fréquemment à une douleur ou une fièvre, les jeunes patients peuvent être effrayés et par conséquent, se montrer moins coopératifs. Les formes liquides, même si elles présentent l'inconvénient de pouvoir être recrachées, sont alors préférées pour écarter tout risque de débat et d'étouffement. Dans le cas d'intoxication ou de toute autre pathologie présentant des vomissements dans le tableau clinique, les voies d'administration rectale et parentérale se voient imposées [1]. Les jeunes patients atteints de pathologie chronique nécessitant des traitements continus, doivent être formés dès leur plus jeune âge (vers 3 – 5 ans) à l'administration de formes solides. Des injections régulières peuvent être tolérées à conditions que des techniques appropriées de distraction de la douleur soient mises en place. Dans tous les cas, il est préférable d'offrir une large gamme de formes galéniques, afin que les patients ainsi que les donneurs de soins aient le choix pour que l'observance sur une longue durée soit respectée [1].

c) Facilité d'administration par les donneurs de soins

Bien que la préférence de l'enfant envers une forme galénique soit importante, il est également utile de prendre en compte le degré de facilité d'administration éprouvé par les donneurs de soins, à savoir parents, infirmiers, instituteurs, etc. La voie rectale est un exemple simple de voie d'administration pouvant ne pas très être appréciée et par conséquent, poser problème dans certaines situations. Des formes pharmaceutiques pertinentes peuvent faciliter l'administration de médicaments [1].

d) Comportements liés à l'adolescence

L'adolescence est une période particulière du développement où des comportements tels que la rébellion ou la recherche de la discrétion vis-à-vis de l'environnement peuvent s'installer. C'est également la catégorie de la population parmi laquelle l'inobservance est la plus élevée [1]. Il est donc essentiel de prendre en considération ces facteurs de changements lors du développement de médicaments destinés à cette population spécifique [1].

e) Milieu culturel

C'est effectivement dans le cas de préférence du goût que des différences culturelles peuvent influencer le choix des arômes. Il peut également exister des

différences de tolérance envers les différentes voies d'administration suivant les pays d'Europe et différents régions. [1]

I.7) La voie orale

L'administration des médicaments par voie orale est le cas le plus rencontré chez l'enfant ainsi de nombreuses formes galéniques existent. Pour les formes orales, la palatabilité constitue un paramètre critique qui conditionne l'acceptabilité chez l'enfant.

Définition Appelée anciennement voie buccale, elle consiste en l'administration du médicament par la bouche, empruntant le l'œsophage puis dans l'estomac ou il va demeurer tant qu'un mouvement péristaltique spécial ne lui permettra pas de franchir le pylore. En suite, il ira jusqu'à l'intestin grêle ou se situe la plus grande partie des zones d'absorption des principes actifs utilisés en thérapeutique [3].

i. Les avantages de la voie orale

La voie orale est la plus couramment utilisée (70% à 80% des médicaments délivrés), en raison de certains avantages majeurs qu'elle présente :

- ✓ Nous savons tous que c'est la voie d'administration la plus pratique lors des traitements ambulatoires, puisqu'elle ne nécessite aucun matériel particulier.
- ✓ C'est une voie d'administration « physiologique » et elle est généralement bien acceptée.
- ✓ Administration aisée et doses élevées en une seule prise.
- ✓ Les progrès de la recherche galénique ont permis d'améliorer la biodisponibilité des médicaments sous formes orales. [3]

ii. Les Inconvénients de la voie orale

- ✓ Risque d'altération des principes actifs par les sécrétions du tube digestif, de pH divers (de pH 1,5 à 7,5) contenant aussi des enzymes.
- ✓ Possibilité d'altération du tractus gastro-intestinal par certaines substances.
- ✓ Problème de flaveur des médicaments (goût, et odeur).
- ✓ Problème de l'absorption des principes actifs. [3]

I.8) Les formes galéniques utilisées en pédiatrie

Alors que la très vaste majorité des formulations commercialisées destinées à la voie orale sont des formes solides (comprimés ou gélules), il existe de nombreux systèmes de formulations liquides pour la voie orale, comme les sirops, les solutions, les émulsions, ou les suspensions. Seules les formules liquides sont adaptées à une utilisation pédiatrique, puisque les enfants de moins de 6 mois ne peuvent pas avaler de formes solides.

Il est important de noter que les formules liquides permettent souvent d'atteindre de meilleures biodisponibilités pour des molécules actives très peu hydrosolubles [4].

A. Formes solides

Les formes solides présentent certains avantages tels qu'une stabilité et une maniabilité améliorées ainsi qu'une grande précision de dosage comparativement aux formes liquides. Elles offrent également les possibilités de réaliser un enrobage de la forme finale permettant le masquage d'un goût indésirable et, de développer des formulations à libération modifiée techniquement plus difficiles pour les formes liquides [4]. L'inconvénient majeur réside cependant dans l'acceptabilité chez l'enfant en bas âge en raison des difficultés à avaler les formes solides (dysphagie)

B. Formes liquides

✓ Solutions

Les solutions sont obtenues par une mise en solution et dissolution du ou des principes actifs en phase aqueuse [1].

✓ Sirops

Les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse [1].

✓ Emulsions

Les émulsions de type lipophile/hydrophile sont préparées par dispersion d'une phase huileuse dans une phase aqueuse en ajoutant un agent émulsifiant [1].

✓ Les suspensions

Les suspensions sont des dispersions de solides finement divisés dans un solvant dans le quel ils ne sont pas solubles [5].

Ces suspensions sont des systèmes à deux phases :

Une phase discontinue, dispersée, interne constituée par le solide.

Une phase continue, dispersante, externe constituée par le solvant, qui est le plus souvent de l'eau. Une suspension est une forme multi dose, cela veut dire qu'à chaque prise elle doit délivrer une quantité précise de principe actif. Cela ne peut être que si l'homogénéité de la préparation est sans cesse assurée. On sait que cette homogénéité est maintenue le temps de l'obtention ou de l'agitation et qu'au bout de quelques instants les particules solides en suspension finissent par sédimenter.

Il faudra s'assurer que le Sédiment qui se forme soit facilement re-dispersé et qu'il redonne une préparation homogène qui le restera le temps du versement de la prise.

❖ Type des suspensions

Selon la voie d'administration, les suspensions sont classées en :

- **Les suspensions buvables** : elles sont utilisées pour la voie orale, une agitation au moment de l'emploi est nécessaire pour que toutes les cuillerées prélevées contiennent la même quantité de principe actif.
- **Les suspensions parentérales** : ce sont des préparations pharmaceutiques stériles destinées à être utilisées par voie parentérale (intramusculaire, intraveineuse, sous cutané).
- **Les suspensions en lotion** : se sont des préparations liquides destinées à être appliquer sur la peau. [5].

❖ Les avantages de la forme suspension

- Les suspensions peuvent diminuer le goût désagréable d'un principe actif ce qui est intéressant en pédiatrie ;
- Les suspensions évitent aussi les difficultés à la déglutition. Des formes retard peuvent être élaborées (exp. Insuline zinc). [6]
- La stabilité chimique d'un principe actif peut être améliorée lorsqu'il est sous forme de suspension par rapport à une solution, en particulier avec les antibiotiques.
- En ce qui concerne la biodisponibilité, les suspensions se situent bien avant d'autres formes solides : en effet l'adsorption d'un principe actif médicamenteux en suspension ne dépend que de sa vitesse de dissolution et une grande quantité de

substance se dissout directement au niveau des sites d'adsorption, ce qui n'est obtenu avec des comprimés ou des gélules que plus tardivement [6].

❖ Inconvénients de la forme suspension

L'instabilité physique des suspensions lors de la formulation tels que : [5].

- Séparation de phases,
- Sédimentation.
- Flocculation et déflocculation.
- le compactage des particules.
- Une dose uniforme et précise ne peut pas être atteinte à moins que la suspension soit conditionnée sous la forme de doses unitaires.

❖ Caractéristiques des suspensions

Les suspensions pharmaceutiques stables sont caractérisées par :

- Un faible taux de sédimentation.
- Les propriétés d'écoulement de la suspension doivent permettre à la formulation d'être facilement retiré du récipient (par exemple bouteille, flacon d'injection)
- La formation d'un sédiment par flocculation est réversible par une simple agitation.
- Une suspension pharmaceutique devrait avoir des caractères organoleptiques agréables (couleur, goût et odeur).
- Elle doit être physiquement, chimiquement et microbiologiquement stable.
- La suspension Parentérale/Ophthalmiques doit être stérile. [6]

Chapitre II

II.1) Introduction

L'antibiothérapie de l'enfant a fait de réels progrès depuis un quart de siècle. Depuis quelques années, plusieurs tendances se sont fait jour dans l'approche de l'antibiothérapie pédiatrique. La première tendance est tournée vers la meilleure approche épidémiologique des infections, car les pathologies infectieuses de l'enfant mettent fréquemment en jeu le pronostic vital. La deuxième tendance concerne l'amélioration des modes thérapeutiques : voie d'administration, posologie quotidienne, durée de traitement, car le choix optimal du traitement antibiotique représente donc un élément capital du succès thérapeutique. [7]

II.2) Définition

Selon WAKSMAN, inventeur de la Streptomycine en 1943, on désigne sous le vocable d'antibiotique "toutes substances chimiques produites par des micro organismes ou reproduites par synthèse totale ou partielle capables d'inhiber le développement ou de détruire les bactéries et autres , ' micro-organismes responsables d'infection chez l'homme ou l'animal ", Cette définition est considérée actuellement comme un peu trop stricte et on lui préfère l'énoncé suivant : on appelle un antibiotique "tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, a coefficient chimio-thérapeutique élevé dont l'activité se manifeste à très faible dose, d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des micro organismes ou même de certaines cellules des êtres pluricellulaires.[7]

II.3) Historique

L'antagonisme entre moisissures et microbes est observé en 1877 par PASTEUR et JOUBERT, puis par TYNDALL En 1897, DUCHESNE suggère son utilisation en thérapeutique, En 1929, FLEMING note l'inhibition de la croissance d'une colonie de staphylocoques orus dorés en présence d'une culture de *Penicillium*, et découvre la pénicilline. Mais il a fallu attendre les années 40, à la suite des travaux de chercheurs de l'université d'OXFORD avec FLOREY, CHAIN, HEATHLEY, ABRAHAM pour que la pénicilline soit utilisée en thérapeutique, Dans la lignée des recherches d'EHRlich sur les propriétés trypanocides des colorants (1905), qui valent à son auteur d'être considéré comme le fondateur de la chimiothérapie anti infectieuse, c'est en Allemagne que DOMAGK propose en 1935 l'utilisation du Prontosil (colorant rouge) pour traiter les

affections streptococciques. A l'institut Pasteur de Paris, J. et M.T.TREFOUEL montrent en 1936 que le véritable agent actif in vivo est un métabolite. Le sulfanilamide. [7]

Alors commence l'ère des sulfamides qui, pendant plus de dix ans, seront l'arme principale de la thérapeutique anti-infectieuse [7].

Partant des travaux de DUBOS, qui isola en 1939 la Tothricine des cultures de *Bacillus brevis*, WAKSMAN recherche de son côté des antibiotiques dans la flore tellurique; et découvre en 1943 la streptomycine. D'autres prospections systématiques des sols permirent et isoler à partir des actinomycètes du genre *Streptomyces* de nombreux antibiotiques du groupe des aminosides, phénicolés, cyclines, macrolides, rifamycines... Actuellement, l'apparition de nombreuses souches de germes résistantes oblige à poursuivre inlassablement la recherche de nouveaux antibiotiques efficaces [7].

II.4) Mécanismes d'Action des Antibiotique

Les antibiotiques agissent sur les micro-organismes par plusieurs mécanismes dont certains sont connus: [9].

- sur la paroi bactérienne ;
- sur la membrane cytoplasmique ;
- sur les acides nucléiques ;
- sur le métabolisme intermédiaire.

II.5) Le choix Optimal d'un Antibiotique

Le choix Optimal d'un Antibiotique dépend: [8]

- De la ou des bactéries responsables de l'infection et de leur sensibilité aux antibiotiques ;
- Du site de l'infection, l'antibiotique choisi devant y pénétrer suffisamment ;
- Du malade dont l'état et les antécédents peuvent contre-indiquer certains produits ou nécessiter des adaptations de posologie ;
- Des caractéristiques des molécules, en particulier leur tolérance et leur pharmacologie, une concentration élevée et prolongée des antibiotiques au niveau des sites infectés étant nécessaire ;
- De l'expérience clinique du prescripteur ;
- Du coût, en effet certains antibiotiques coûtent très cher.

II.6) Les Principales Familles des Antibiotiques

➤ Les beta-lactamines

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques bactéricides qui présentent dans leur formule chimique le cycle "bêta-lactame" Elles offrent une grande marge de sécurité thérapeutique et traite une grande partie de la pathologie infectieuse de l'enfant. [7]

➤ Les Aminosides

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides, constitués d'enchaînements de sucres aminés ou non, reliés entre eux par des ponts osidiques. Ils sont couramment utilisés chez l'enfant même rarement seuls. Le problème de ces antibiotiques réside dans leur faible index thérapeutique; les doses toxiques étant proches des doses thérapeutiques. Cette toxicité est surtout rénale et auditive (cochléovestibulaire) [7].

➤ Les Phénicoles

Les Phénicolés sont des antibiotiques bactériostatiques à larges spectres, efficace dans de nombreuses infections. Mais dans l'utilité est limitée par le risque de toxicité héma-topoïétique. [7]

➤ Les Sulfamides

La découverte des sulfamides en 1935 ouvrit l'ère des médicaments anti-infectieux. De nombreuses molécules sulfamidées ont ainsi été développées et sont demeurées les seuls agents antibactériens efficaces jusqu'à l'apparition de la pénicilline. Mais, en raison de l'apparition rapide de résistance et du presque non négligeable d'effets indésirables, les sulfamides antibactériens ne sont pratiquement plus utilisés seuls chez l'enfant. Cependant, ils conservent toute leur valeur dans des associations fixes, synergiques comme: Association sulfamide-triméthoprim. Les sulfamides a tropisme intestinal utilisés dans le traitement des diarrhées (dérivés thiazoliques) ont été pendant [7].

➤ Les Macrolides

i. Définition

Le terme macrolide dérivé de "Macro" large et "Slide" lactone a cause leur structure en lactone géante Se sont des antibiotiques basiques formés d'un noyau lactonique comportant une chaine de 12 à 19 atomes de carbones liés à des amino-sucres par des ponts osidiques, Ils présentent un intérêt dans l'infection pédiatrique en raison de leur maniabilité, efficacité et leurs bonne tolérance. [7]

ii. CLASSIFICATION

Elle repose sur le nombre d'atome de carbone de leur cycle lactone (12 à 23). Mais les molécules actuellement commercialisées en ont 14, 15 ou 16 atomes de carbone [8].

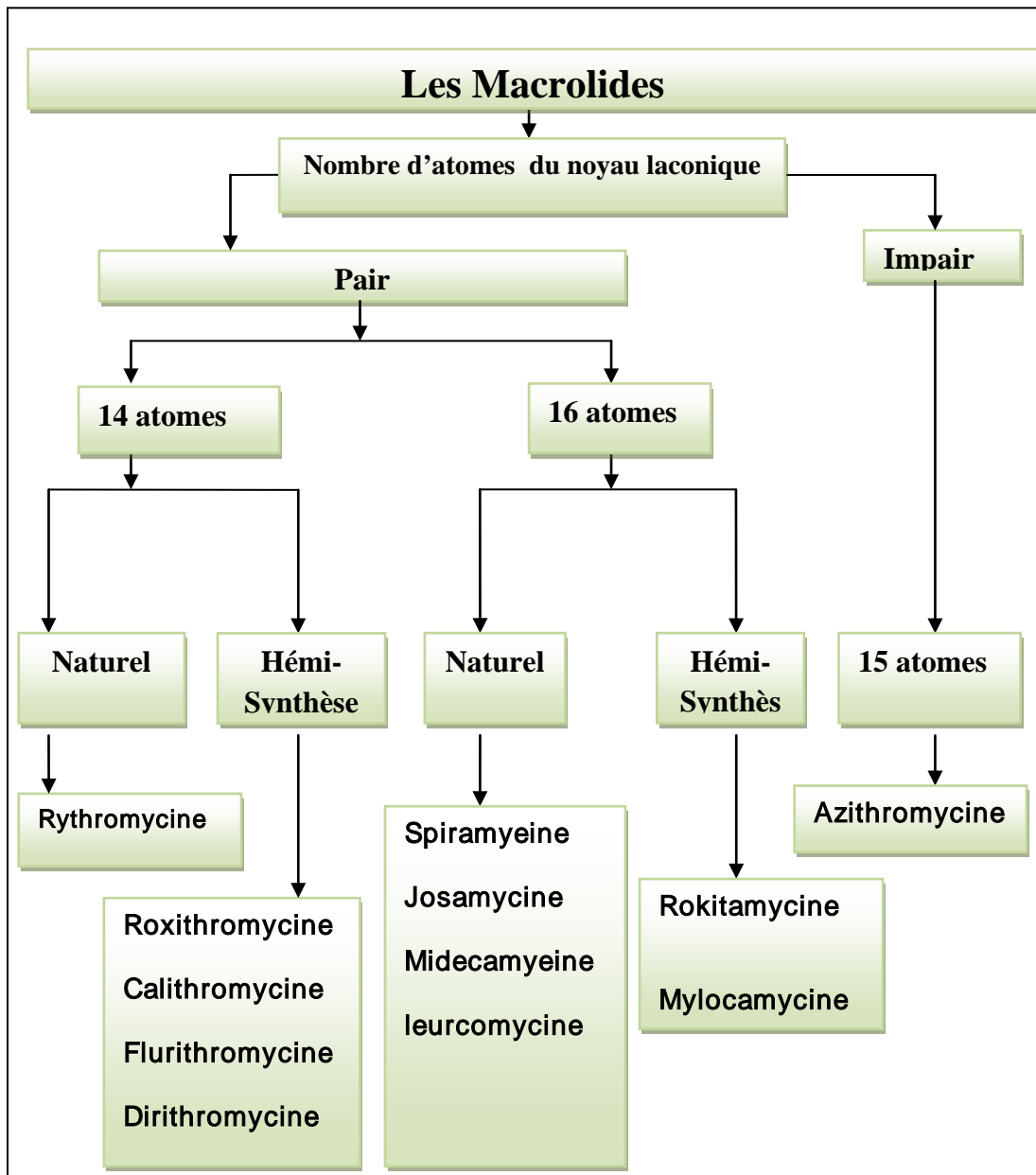


Schéma II-1 : Système de classification des macrolides

iii. Structure Principale des Macrolides

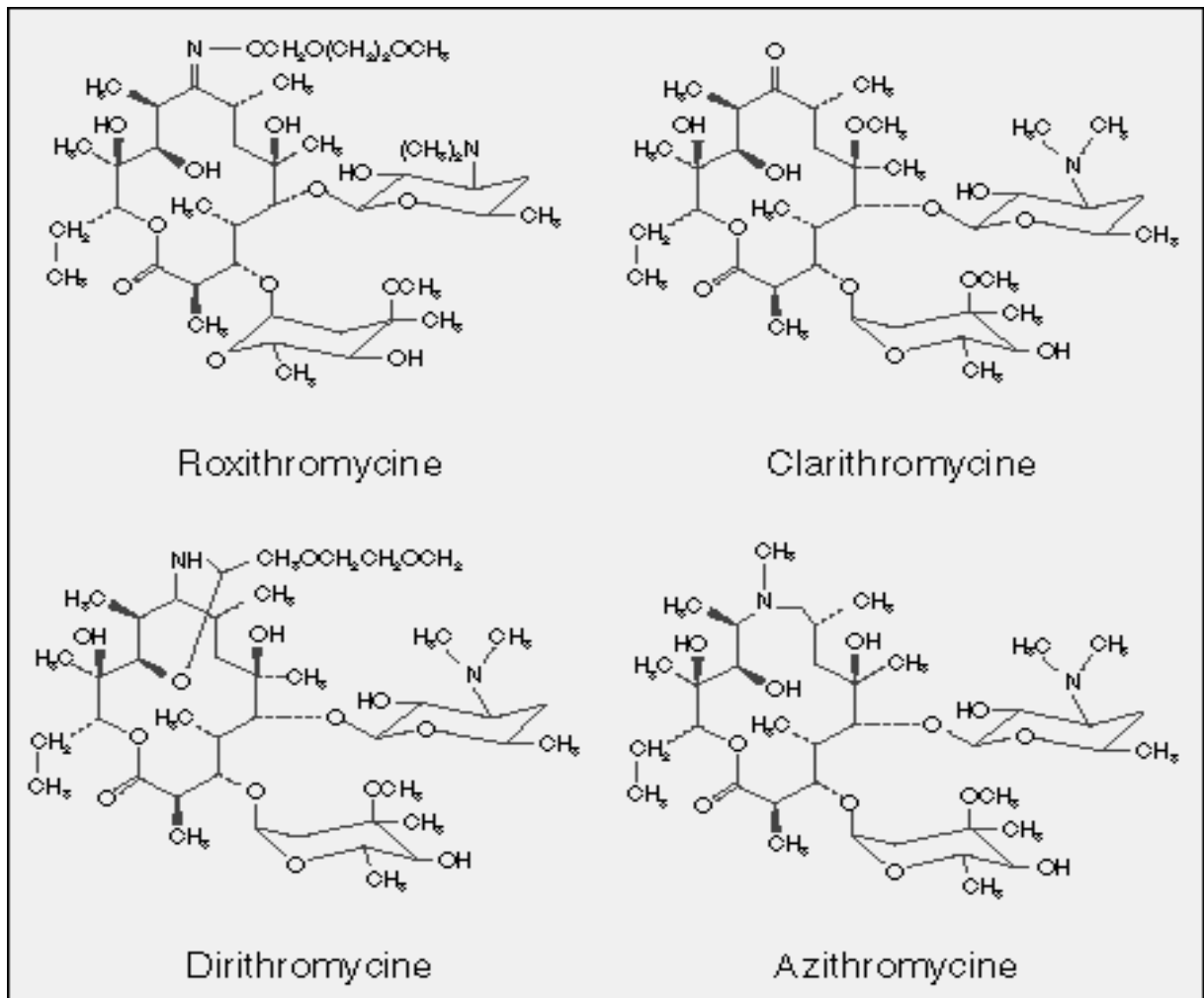


Fig. 2-1 : Structure Principale des Macrolides

iv. Mécanisme D'action des Macrolides

Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques. L'activité bactéricide varie en fonction des espèces. Ils possèdent, de plus un effet post-antibiotique conservant leur activité inhibitrice 2 à 4 heures après la disparition sérique de l'antibiotique. Ils agissent en inhibant les synthèses protéiques empêchant la translocation de l'ARN de transfert des peptides en formation. [9]

➤ **Azithromycine**

L'Azitromycine est le premier antibiotique macrolide du groupe des azalides.

L'Azitromycine est dérivée de l'erythromycine par addition d'un atome d'azote dans le cycle lactone de l'erythromycine A, rendant ainsi cet anneau lactone un anneau à 15 atomes. [10]

L'azitromycine est utilisé pour le traitement des infections des voies respiratoires de celles des tissus mous et des infections génito-urinaires. [10]

Formule brute : $C_{38}H_{72}N_2O_{12}, 2H_2O$

Utilisé sous forme dihydraté

Caractère : organoleptique : poudre cristalline blanche [11]

a) Mode d'action

Effet bactériostatique et bactéricide

Comme les autres macrolides, l'azithromycine inhibe la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50S des ribosomes et en bloquant la translocation des protéines [11][12].

Chapitre III

III-1) INTRODUCTION

La majorité des principes actifs ont naturellement une saveur désagréable, et dans le cadre de leurs utilisations dans des formes galénique à libération rapide, le masquage du goût est nécessaire pour rendre l'administration plus facile.

Le goût est la capacité à détecter la saveur des substances, comme la nourriture, les médicaments, etc. Le goût est maintenant devenu un facteur dominant dans l'acceptation des médicaments chez les patients [13].

L'administration des médicaments ayant un goût amer est entravée par leur goût désagréable en particulier en pédiatrie et la gériatrie [13].

Diverses méthodes comme, la micro-encapsulation, l'adsorption en plus des arômes et des édulcorants sont utilisées pour masquer le goût désagréable des médicaments. Cependant, il n'existe pas de méthode universelle pour le masquage du goût. Chaque méthode présente des avantages spécifiques et les applications [13].

Plusieurs paramètres tels que l'étendue de goût amer, la dose, la posologie la forme et le type du patient influence le type de procédé à utiliser pour masquer le goût amer des médicaments [13].

III.2) Physiologie Du Goût

III .2.1) : Définition biologique du goût

Le goût est une réaction chimique dérivée de réponses sensorielles de la sensibilité gustative des différents sens [14].

III.2.2) Types Et Mécanisme De Goût

La sensation du goût peut être classée en : [14]

- a) Goût Sucré (sucres, du glycérol).
- b) Goût salée (sodium).
- c) Goût acide (substances acides).
- d) Goût amer.

Les humains reçoivent les goûts à travers les organes sensoriels, des papilles, (aussi connu le nom gustatif) concentré sur la surface supérieure de la languette [14].

II.3) Facteurs influençant le goût

Il existe un certain nombre de facteurs qui vont influencer la perception du goût. D'une part, et cela a été développé précédemment, la nature de la molécule sapide est à l'origine de la saveur. De plus, la capacité de cette molécule à procurer une saveur peut être caractérisée par son seuil absolu [2].

D'autre part, il existe une forte variation selon les individus. Une même molécule sapide ne sera pas perçue exactement de la même manière par des personnes différentes. C'est à ce niveau, que les facteurs psychologiques ou sociologiques vont intervenir, en plus des différences physiologiques entre les individus [2].

La température a aussi un rôle dans la perception des saveurs.¹¹ L'effet maximal d'une solution sapide est constaté entre 20°C et 32°C ; il n'y a que la sensibilité à l'acidité qui est inchangée. Par exemple, la sensibilité au sucre augmente entre 10°C et 37°C puis diminue. [2]

Les températures froides diminuent la sensation sucrée et si elles sont extrêmement froides, elles peuvent même l'annuler. Une crème glacée chaude est immangeable, car trop sucrée, alors que froide elle est très appréciable. On peut aussi rappeler que la durée de stimulation, par les phénomènes d'adaptation, influe sur la perception des saveurs. [2]

Enfin, on peut noter l'influence de la zone excitée. Les cellules réceptrices du goût sont relativement semblables d'un point de vue structural. De plus, la plupart de ces cellules peuvent réagir avec une, deux, trois, voir quatre saveurs sur les quatre, et beaucoup de substances ont une saveur mixte. Ainsi gustatifs. Cependant, le bout de la langue est surtout sensible au sucré et au salé, les côtés à l'acide, et l'arrière de la langue (près de la racine) à la saveur amère [2].

III.4) La langue et les papilles gustatives

La surface de la langue est tapissée de papilles sensorielles qui regroupent les bourgeons. Les papilles gustatives sont les structures présentes principalement sur la surface de la langue qui contiennent des récepteurs qui sont des médiateurs dans le sens du goût, elles comportent environ 900 mais leur nombre diminue avec l'âge, elles ont une durée de vie courte qui ne dépasse pas 10 jours, mais elles se régénèrent régulièrement [15].

Il existe différents types de papilles :

- Papilles fongiformes : peu nombreuses, se trouvent aux bords de la langue.
- Papilles caliciformes : contiennent plusieurs papilles, toutes autour du V lingual
- Papilles filiformes : nombreuses, étroites, 2/3 de la face dorsale [15].

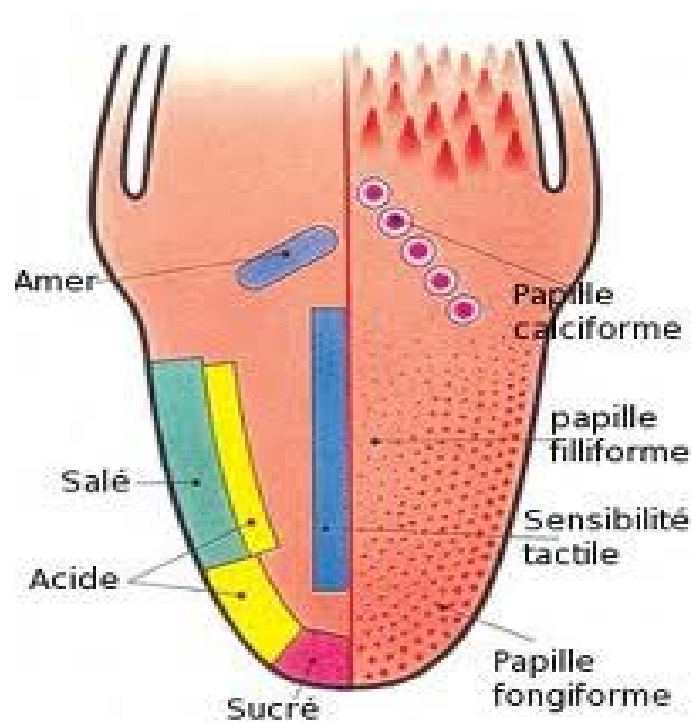


Fig. 3-1 : Présentation des régions gustative au niveau de la langue

III.5) Transmission des stimulations gustatives

Lors de l'administration d'un médicament, ce dernier se dissout dans la salive et la perception du goût aura lieu. Le schéma suivant présente les différentes étapes : [15].

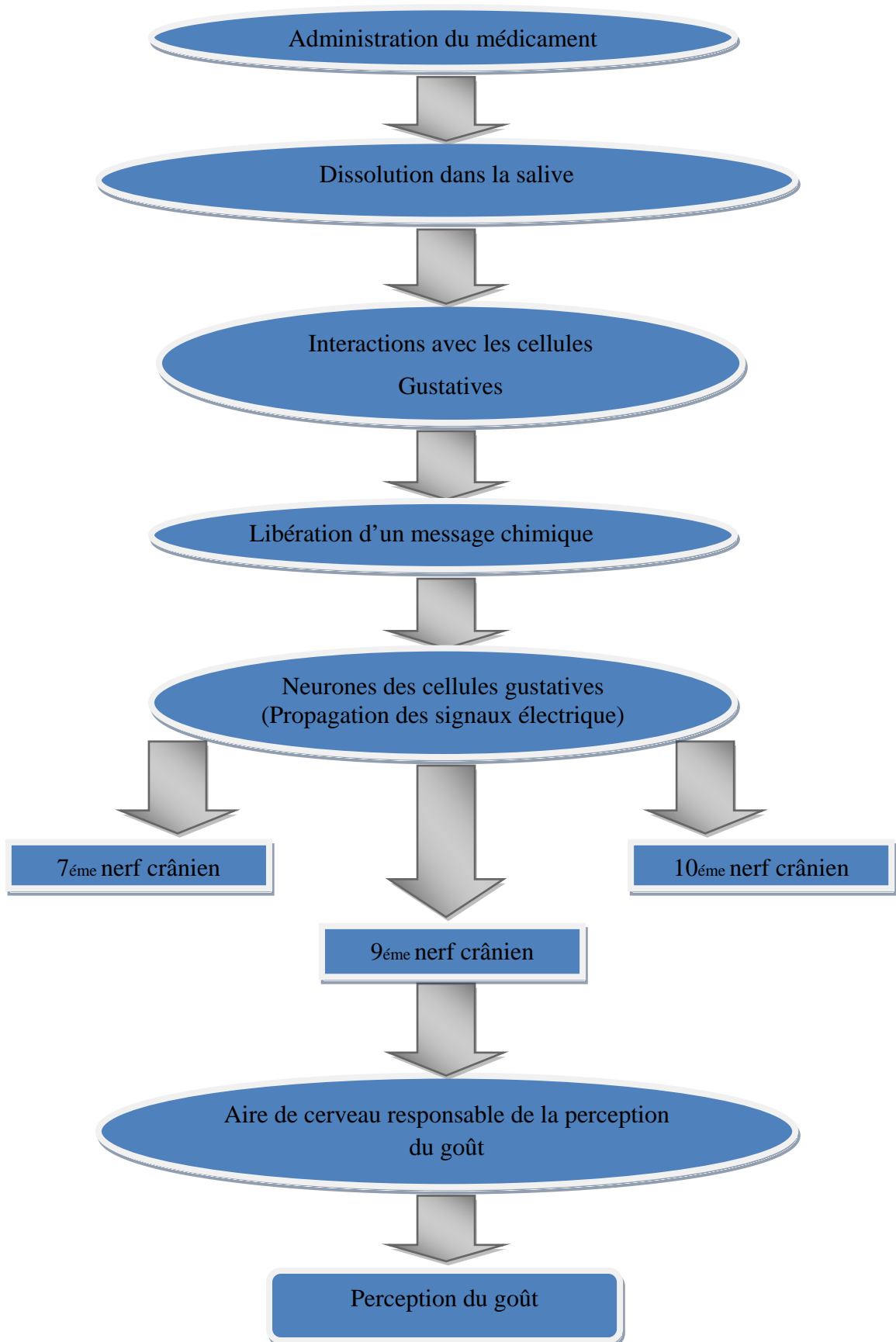


Schéma III-1 : Système de transmission des stimulations gustatives

III.6) Techniques de masquage du goût

Diverses techniques de masquage du goût existent afin d'atténuer la saveur désagréable des principes actifs [16] :

Les dispersions solides. L'Encapsulation. Granulation par voie humide.

L'Aromatisation.

L'Enrobage en lit fluidisé.

III.6.1) Les Dispersion solide : La Coprécipitation

Elle consiste à précipiter le principe actif après la dissolution dans un solvant commun approprié suivi de son élimination. Principe :

La coprécipitation se déroule selon les étapes du schéma suivant [16] :

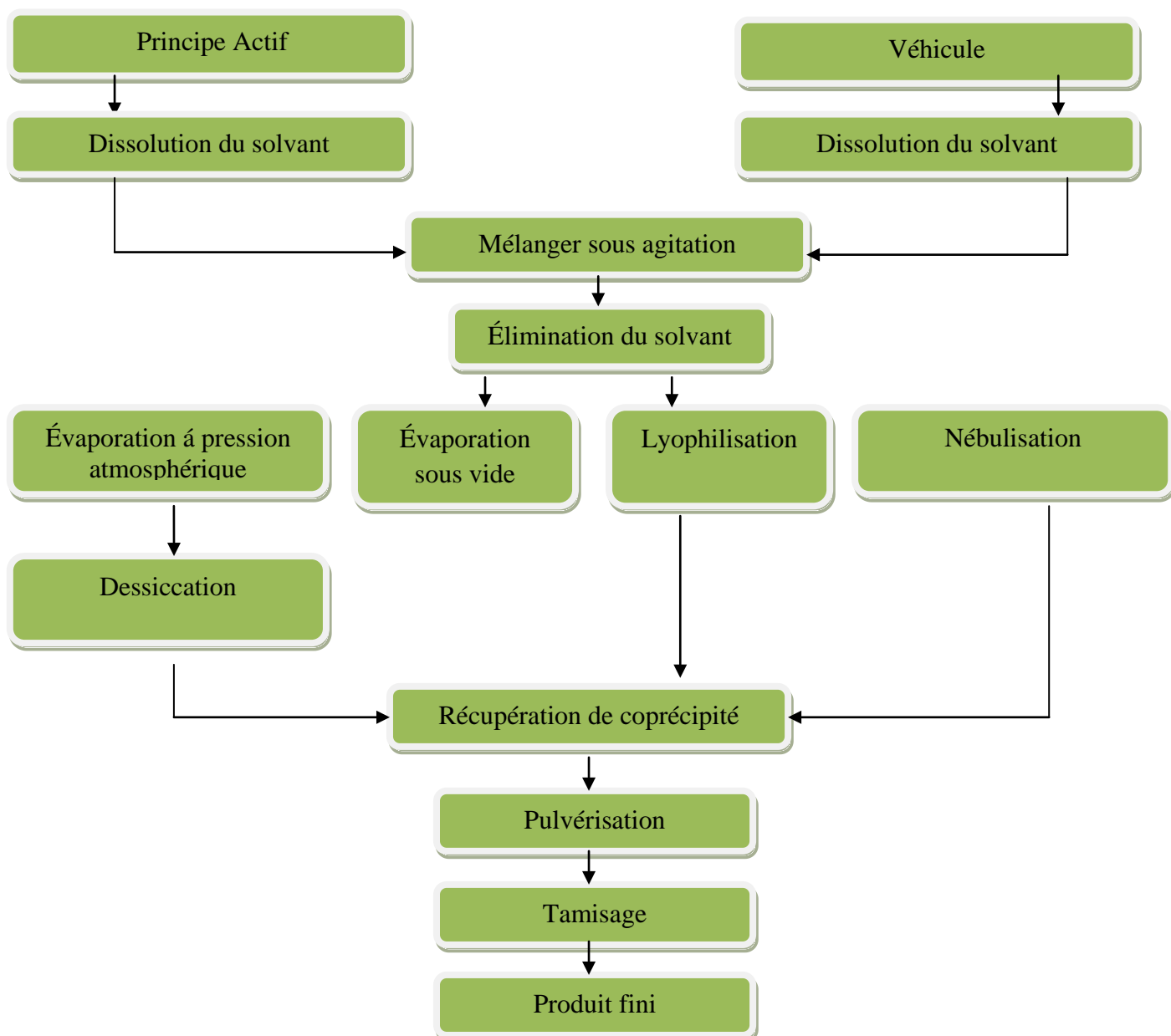


Schéma III-2 : Les différentes étapes de la coprécipitation

Si les caractéristiques de dissolution et de la biodisponibilité des molécules sont améliorées par cette technique, il reste cependant certains problèmes liés à la dispersion qui ne sont pas encore parfaitement maîtrisés. Il s'agit plus particulièrement de : [16].

- La préparation de coprécipité en quantité suffisante,
- La conservation de coprécipité.

III.6.1.1) Avantages de la dispersion solide

Cette technique a un large domaine d'utilisation à savoir : [16].

- Masquer le goût désagréable d'un principe actif ;
- Stabiliser un principe actif en le noyant dans un support inerte ;
- Favoriser la distribution homogène d'un principe actif dans un mélange.

III.6.2) Micro encapsulation

C'est un procédé qui permet d'encapsuler ou enrober des formes finement divisées ou dispersés de différentes natures (liquide, solide) et différentes tailles (du nanomètre au millimètre) [17].

La micro-encapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microcapsules individualisées, constitué d'un matériau enrobant contenant une matière active [17].

III.6.3) L'aromatisation

Les arômes sont, dans le domaine pharmaceutique, des produits ou des substances destinées à être introduites dans certains médicaments pour en masquer ou améliorer des saveurs ou des odeurs. Le choix des arômes est effectué selon le tableau suivant : [17].

Goût à masqué	Aromatisation utilisables
Salé	Fraise, orange, cerise...
Sucré	Fruits, baies, vanille
Amère	Cacao, menthe, chocolat, fraise
Acide	Fruit, citron, cerise

Tableau III-1 : choix des arômes

III.6.4) : L'Enrobage en lit d'air fluidisé

L'enrobage des particules en lit fluidisé est un procédé de mise en contact de trois phases : solide, liquide et gaz. Dans la plupart des cas, le solide enrobant est introduit dans le lit sous forme dissout dans un solvant facilement évaporable [17].

III.6.5 Granulation par voie humide

Le terme de granulation ou d'agglomération désigne le mécanisme d'agrégation de fines Particules entre elles afin de former de grosses particules appelées agglomérats [29].

Les étapes de la granulation par voie humide

1. le mouillage : la poudre est mouillée par une phase liquide qui peut être un solide fondu, une solution ou une suspension contenant un liant [29],

2. la croissance des granules : sous l'effet de l'addition de liquide et de l'agitation de la masse granulaire, les particules mises en mouvement rencontrent le liquide et d'autres particules. Ainsi, lorsque la quantité du liquide dans le milieu granulaire devient Supérieure à une valeur critique, la présence du pont liquide conduit au phénomène d'agglomération [29],

3. le séchage : cette opération permet l'évaporation du solvant présent dans les agglomérats humides conduisant ainsi à la formation de ponts solides [29].

Avantage Granulation par voie humide:

Le succès de la granulation est essentiellement lie aux interactions de différents phénomènes qui dépendent fortement des :

- Paramètres technologiques lies au procédé ;
- propriétés physico-chimiques ou thermodynamiques des composes rentrant dans la composition finale des agglomérats qui agissent sur les forces de liaisons interarticulaires[29].

III.7) Les facteurs qui sont pris en considération dans le masquage du goût

- L'étendue de la saveur amère ;
- La charge de la dose requise ;
- La forme de particules de drogue et la taille de la distribution ;
- La solubilité des médicaments et des caractéristiques ioniques ;
- La désintégration et de la dissolution requise ;
- Le profil de libération désiré ;
- La forme posologie requise. [16]

III.7.1) Polymères et sélection de leur revêtement

La sélection du polymère est un facteur important à prendre en considération pour masquer le goût [16].

Caractéristiques idéales d'un revêtement polymérique

Un revêtement polymérique doit avoir les caractéristiques suivantes :

- Il doit être insoluble à PH (5.5) salivaire mais doit être soluble dans l'estomac ou l'intestin
- Il ne doit pas permettre la libération du médicament dans la cavité buccale, mais devrait permettre la libération du médicament sur le site prévu (intestin ou de l'estomac).

Le Choix d'un polymère n'est pas une tâche facile. Avant de sélectionner le matériau de revêtement, quelques caractéristiques des médicaments doivent être pris en considération tel que :

- La taille des particules.
- Les propriétés d'écoulement.
- La sensibilité à l'humidité.
- La stabilité à long terme.
- Effet de la température sur le médicament.
- Formulaire de délivrance des médicaments.

Une fois le type de revêtement et le polymère est sélectionné, le niveau du revêtement doit être optimisé. En effet l'épaisseur du revêtement peut causer des problèmes à la fois en termes de taille des particules et le coût. Toutefois, en coordonnant le bon type de matériau de revêtement, il est possible de masquer l'amertume du goût du médicament complètement sans affecter la libération du médicament [18].

Partie

Expérimentale

Introduction

Dans l'effort de développement des médicaments pédiatriques, exprimé par un réel besoin, beaucoup de lacunes demeurent dans la connaissance et l'information des formulations destinées à la population pédiatrique. De nombreux challenges ont pu être identifiés: challenge pharmacologique dû à l'hétérogénéité physiologique des différentes catégories de la population pédiatrique, challenge éthique par la nécessité de réaliser des études cliniques sur les enfants, challenge réglementaire afin de mettre en place des actions permettant d'inciter le développement et la recherche par les industriels et enfin, challenge galénique par le besoin d'adapter les formes galéniques.

C'est ainsi que nous nous sommes intéressés à une formulation pharmaceutique d'un produit pharmaceutique appartenant à la classe des antibiotiques présentée sous forme d'une poudre destinée à l'administration en suspension aqueuse par voie orale, ayant le goût masqué, à travers la mise en œuvre de deux procédés de masquage du goût :

- Masquage de gout par la technique de coprécipitation en milieu organique par un (Acide méthacrylique copolymère "Methacrylic Acid - Ethyl Acrylate Copolymer)
- Masquage de gout par la technique de granulation par voie humide moyennant de deux polymères hydrophile : HPMC (hydroxypropylmethylcellulose) et la Gomme Xanthane (carboxymethylcellulose).

Il est à signaler que la composition de ces polymères n'affecte pas le profil de libération du principe actif qui doit rester dans les limites d'une forme à libération conventionnelle.

IV) Matériels et méthodes

IV-1) Matériels

IV-1.1) Caractérisation des produits commercialisés

- Description de produit commercialisé « générique» de référence Zomax®



Fig. 4-1 : Produit de référence Zomax® suspension buvable [17]

La composition

Le produit de référence décrit dans le marché algérien est une suspension pharmaceutique commercialisée sous le nom Zomax® fabriqué par le laboratoire HIKMA, voire le tableau ci-dessous [19]

NOM COMMERCIAL	Zomax ®
DCI	AZITHROMYCINE
Dosage	200mg/ 5 ml
Excipients	Phosphate trisodique, hydroxy propyl méthyl cellulose, poudre- gomme xanthane- saccharose, lauryl sulfate sodique, dioxyde de silicone colloïdale, arôme Framboise poudre, saccharine sodique.
Présentation	Flacon de poudre avec fermeture de sécurité enfant, une ampoule d'eau pour reconstitution
Forme	Suspension buvable
Posologie	500 mg par 1 jour
Duré de traitement	3 Jours
Laboratoire fabricant	HIKMA

Tableau IV.1 : Description de produit générique Zomax®

IV.1.2) Description du Produit formulé Par le groupe S Vidal

Le produit étudié appartient au groupe pharmaceutique SAIDAL [20] ;

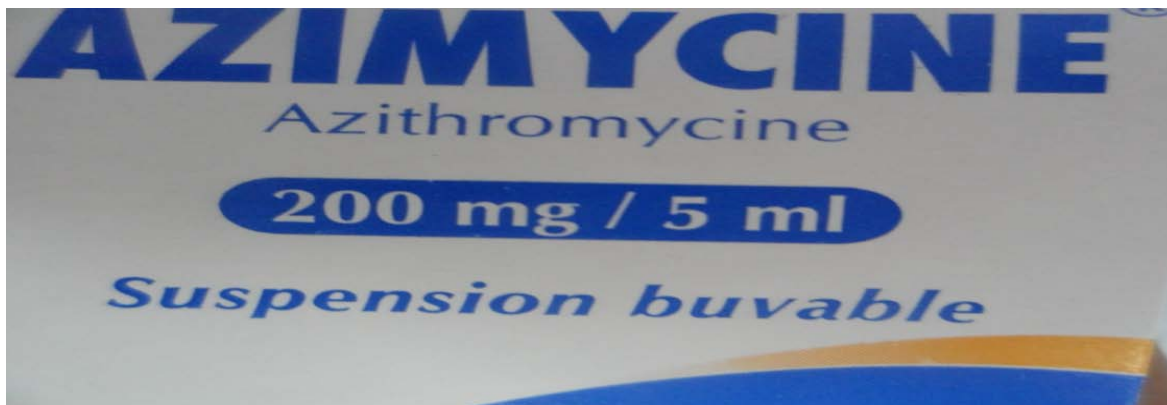


Fig. 4-2 : Produit formulé et étudié par le groupe Saïdal

La composition

Le produit formulé à Saïdal est une suspension pharmaceutique sous le nom Azimycine® fabriqué par le groupe Antibiotical Saïdal, voire le tableau ci-dessous [20]

Nom commercial	Azimycine®	/
DCI	Azithromycine	
Dosage	200 mg /5 ml	
Excipients	Acide methacrylique coplymere, Phosphate de soduim, carbonate, carbonate de soduim, oxyde de magnesuim, soduim CMC, arôme cerise, arôme vanille, soduim methyl hydroxy benzoate, soduim propyl hydroxy benzoate, sorbitol, colloïdale anhydrous silica, Aspartame et saccharose.	
Présentation	Flacon de poudre avec fermeture de sécurité enfant.	
Forme	Suspension buvable	
Laboratoire fabricant	Groupe Saïdal	

Tableau IV.2 : Description de produit formulé et étudié par groupe Saïdal

IV.1.3) Matières premières utilisées pour la formulation galénique

A. Principe actif

L'azithromycine appartient à la famille des médicaments appelés antibiotiques macrolides. Elle s'utilise pour soigner certains types d'infections causées par des bactéries. Elle est le plus souvent employée pour traiter des infections de l'oreille (par ex. l'otite moyenne), de la gorge, des poumons (par ex. une pneumonie) et de la peau [21].

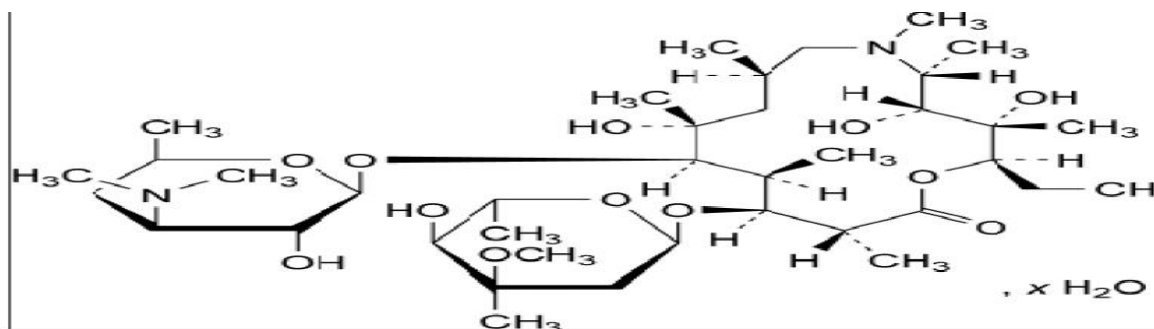


Fig. 4-3 : Structure chimique de l'azithromycine

Les caractéristiques physico-chimiques de principe actif

Azithromycine déshydraté

Les caractéristique physico-chimiques de l'azithromycine déshydraté sont détaillées dans le tableau ci-dessous : [21]

Tests	Spécification (conforme)	Référence
Aspect	Poudre blanche ou presque Blanche	USP 30ème édition
Formule brute	C38H72N2O12, 2H2O	USP 30ème édition
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau Facilement soluble dans l'éthanol et l'acétone	
Rôle	Activité anti bactérienne	Bulletin d'analyse
Cristallinité	poudre cristalline blanche	
PH	9.69	
Métaux lourds	<= 0.0025%	

Tableau IV-3 : Caractéristiques physico-chimique du principe actif azithromycine

B. Acide Méthacrylique Copolymère

Le copolymère de méthacrylate anionique est destiné à être utilisé en tant qu'un agent d'enrobage pour protéger l'estomac contre les ingrédients irritants ou pour éviter la désintégration des nutriments sensibles sous l'effet de l'acide gastrique [22].

- **Eudragit**

C'est un polymère de haut poids moléculaire non toxique, facilement absorbé par voie orale, et largement utilisé dans le revêtement comme agent filmogène. Ces dernières années, il a été utilisé pour préparer les microcapsules et nano-formulations pour améliorer la solubilité des médicaments peu solubles dans l'eau [23].

- **Nomenclature**

"Methacrylic Acide-Ethyl Acrylate Copolymer (1:1)" Ph. Eur.

"Methacrylic Acid Copolymer, Type C" USP/NF

"Dried Methacrylic Acid Copolymer LD" JPE

Il existe différents grades d'eudragit, qui diffèrent par leur solubilité (solvant, pH.)

Le type utilisé dans notre formulation est EUDRAGIT® L 100-55 [23].



Fig. 4-4 : Aspect de l'Eudragit L100-55

- **structure chimique**

EUDRAGIT ® L 100-55 contient un copolymère anionique à base d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle. Poly (MA-EA) [23].

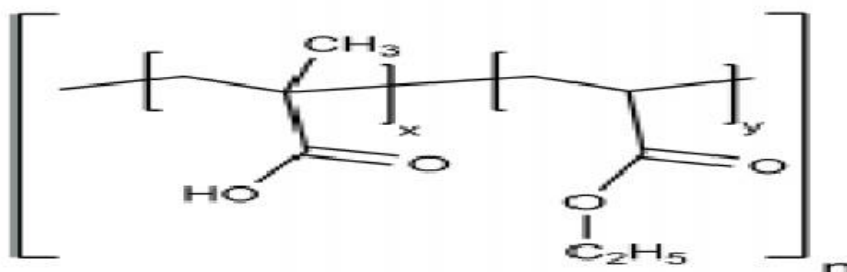


Fig. 4-5 : structure chimique de l'eudragit® L100-55

Les caractéristiques physico-chimiques de l'eudragit® L100-55

Les caractéristiques physico-chimiques de l'eudragit® sont détaillées comme suite : [23].

Tests	Spécifications	Références
Aspect	Poudre blanche avec une faible odeur caractéristique	Handbook of excipients
Role	Agent filmogène	
Solubilité	Soluble dans : solution alcalin, solution PH=7, Méthanol, alcool 96°, l'acétone. Soluble dans le fluide gastrique et intestinal. Insoluble dans l'eau et les acides dilués	Bulletin d'analyse.
La masse molaire	320,000 g/mol.	Phar .Européenne

Tableau IV-4 : Les caractéristiques physico-chimiques de l'eudragit L100-55

C. Gomme Xanthane

C'est un polysaccharide obtenu à partir de l'action d'une bactérie, la *Xanthomonas campestris*. Elle est soluble à froid et est utilisée comme additif alimentaire sous le code E415 pour ses propriétés épaississantes et gélifiantes afin de modifier la consistance des aliments.

Le Xanthane est l'un des exopolysaccharides excrétés par divers microorganismes du sol (bactérie notamment). Il joue un rôle important ; à l'échelle moléculaire, dans la formation et la conservation des sols, tout comme le dextrane, le rhamnose ou les succinoglycane [22].



Fig. 4-6 : Aspect de la Gomme Xanthane

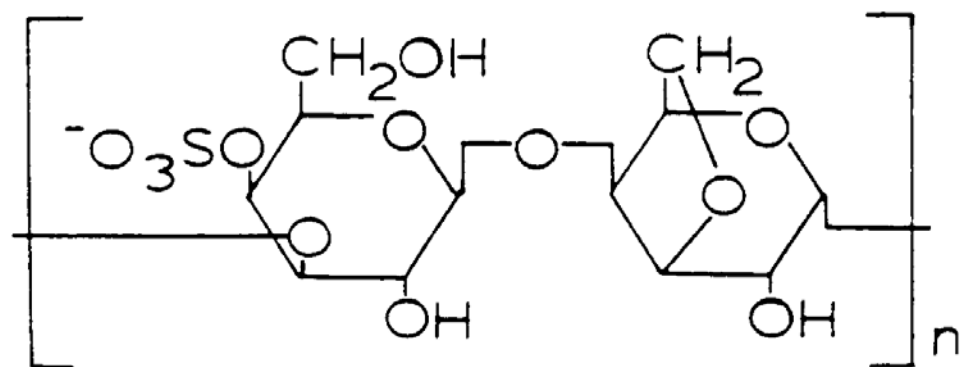


Fig. 4-7 : Structure Chimique de la gomme Xanthane

Les Caractéristiques Physico-chimiques de la Gomme Xanthane

Les caractéristiques physico-chimiques de la gomme xanthane sont détaillées dans le tableau ci-dessous : [22].

Tests	Spécifications	Références
Aspect	Poudre blanche avec une faible odeur caractéristique	Handbook of excipients
Solubilité	Soluble dans : L'eau et insoluble dans l'éthanol	Bulletin d'analyse.

Tableau IV-5 : Caractéristiques Physico-chimiques de la Gomme Xanthane

Structure et Propriétés

- **Structure**

.La gomme Xanthane est un polyside ramifié elle est constituée d'une combinaison de quatre composés : le glucose, le mannose, l'acide glucuronique, et l'acide pyruvique [22].

- **Propriétés chimiques**

Contrairement aux autres gommes naturelles, la gomme Xanthane est stable en milieu acide [20].

- **Propriétés physiques**

La gomme xanthane est une poudre blanchâtre inodore et insipide. Elle est soluble à froid dans l'eau, dans le lait et insoluble dans l'alcool [22].

D. HPMC hydroxypropyl methylcellulose

Description de l'additif (Hydroxypropylméthylcellulose)

L'hydroxypropylméthylcellulose est la cellulose provenant directement de souches naturelles de matières végétales fibreuses, partiellement étherifiée par des groupements méthyles et contenant une faible proportion de groupements hydroxypropyles de substitution. Et une Substance synthétique/chimique préparée à partir de pulpe de bois ou de cellulose appartient à la famille d'épaississant. La substance peut avoir une origine transgénique (coton), avant d'être traitée chimiquement, et elle se présente sous forme de

poudre granuleuse ou fibreuse, blanche ou légèrement jaunâtre ou grisâtre, légèrement hygroscopique, inodore et insipide [22].

HPMC hydroxypropyl méthylcellulose est utilisé en tant que :

- Épaississant : Additif alimentaire qui augmente la viscosité d'un aliment ;
- Émulsifiant : Additif alimentaire qui permet d'obtenir ou de maintenir un mélange uniforme à partir de deux ou plusieurs phases immiscibles contenues dans un aliment ;
- Stabilisant : Additif alimentaire qui permet de maintenir une dispersion uniforme de deux ou plusieurs composantes dans un aliment. [22]



Fig. 4-8 : Aspect de la HPMC (Hydroxypropylméthylcellulose)

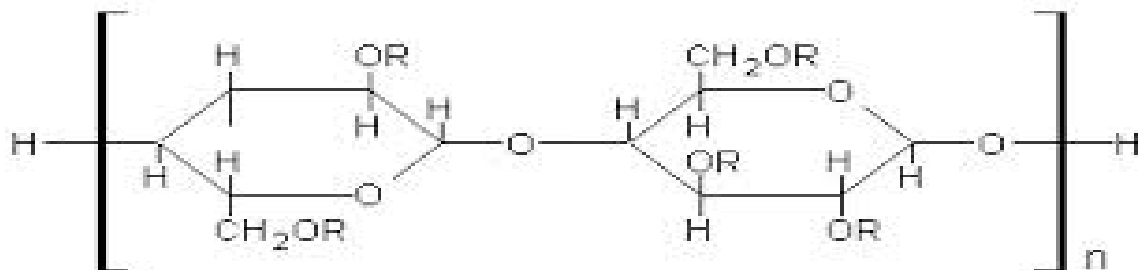


Fig. 4-9 : Structure Chimique de HPMC (Hydroxypropylméthylcellulose)

Les caractéristiques physico-chimiques de l'HPMC

Les caractéristiques physico-chimiques de l'HPMC sont détaillées comme suite : [22].

Tests	Spécifications	Références
Aspect	granuleuse ou fibreuse, blanche ou légèrement jaunâtre ou grisâtre, légèrement hygroscopique, inodore et insipide.	Handbook of excipients
Solubilité	Soluble dans : L'eau froid et insoluble dans l'eau chaud, chloroforme, éthanol (95%), et l'éther, mais il est soluble dans le mélange éthanol et dichloromethane, soluble aussi dans le mélange eau et alcool.	Bulletin d'analyse.

Tableau IV-6 : Caractéristiques physico-chimiques HPMC

E. Dioxyde de silicium colloïdal Aerosil

Applications en formulation pharmaceutique ou Technologie

Dioxyde de silicium colloïdal est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique, cosmétiques et dans les produits alimentaires, Sa petite taille des particules et une grande aire de surface spécifique lui donne les caractéristiques d'écoulement souhaitables qui sont exploités pour améliorer les propriétés d'écoulement des poudres sèches. Dans un certain nombre de procédés tels que la fabrication de comprimés et le remplissage des capsules [22].

Le Dioxyde de silicium colloïdal est également utilisé pour stabiliser les émulsions et comme épaississant thixotrope et agent de suspension dans les gels et les préparations semi-solides [22].

Le colloïdal Le dioxyde de silicium est souvent ajouté à des formulations de suppositoire contenant des excipients lipophiles pour augmenter la viscosité, de prévenir sédimentation pendant le moulage, et de diminuer la vitesse de libération.

Le dioxyde de silicium colloïdal est également utilisé comme adsorbant au cours de la préparation de microsphères de cire; en tant qu'agent épaississant pour préparations topiques; et pour faciliter la lyophilisation des nano-capsules et des suspensions de nano-sphères [22].



Fig. 4-10 : Aspect de aerosil (Colloidal silicon dioxide)

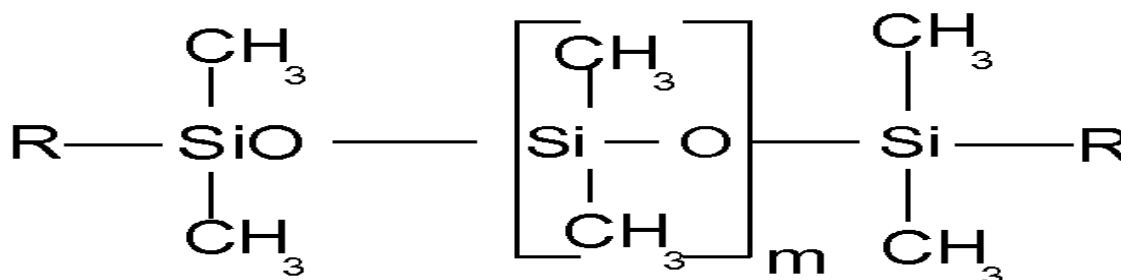


Fig. 4-11 : Structure chimique de l'Aerosil (Colloidal silicon dioxide)

Les caractéristiques physico-chimiques Aerosil (Dioxyde de silicium colloïdal)

Les caractéristiques de l'aerosil sont comme suite : [22].

Tests	Spécifications	Références
Aspect	Poudre blanche hygroscopique, inodore et insipide.	Handbook of excipients
Solubilité	Soluble dans : L'eau froid et insoluble dans les solvants organiques	Bulletin d'analyse.

Tableau VI-7 : Caractéristiques physico-chimiques Aerosil (Dioxyde de silicium colloïdal)

F. Caractéristiques Des Excipients Du Produit Formulé Et Le Générique [22].

Dans nos formulations nous avons utilisés c'est excipients suivants : [22].

Composé	Structure chimique	Aspect	Solubilité	Rôle
Saccharose	$C_{12}H_{22}O_6$	Poudre cristalline blanche	Très soluble dans l'eau	Agent sucrant
Hydroxy-propyl cellulose	$[CH_2CH(CH_3)O]_mH$	poudre ou granulés blancs ou blanc-jaune, hygroscopiques après dessiccation	soluble dans l'eau froide, dans l'acide acétique glaciale, dans l'éthanol anhydre, dans méthanol, pratiquement insoluble dans l'eau chaude	Agent viscosifiant
Phosphate tri sodique	Na_3HPO_4	Cristaux, granulés ou poudre cristalline inodores, de couleur blanche.	Solubilité Facilement soluble dans l'eau. Insoluble dans l'éthanol	Agent tampon
Méthyle parabène	$C_8H_8O_3$	poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.	très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le méthanol.	conservateur antimicrobien
Oxyde de magnésium	MgO	poudre amorphe, fine, blanche ou sensiblement blanche.	pratiquement insoluble dans l'eau. La substance à examiner se dissout dans les acides dilués en donnant tout au plus une légère effervescence	Anticaking agent;

Sorbitol	$C_6H_{14}O_6$	poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche	pratiquement insoluble dans l'eau et dans les acides minéraux,	Humectant
Silice colloïdale anhydre	SiO_2	Poudre amorphe, légère, fine, blanche ou sensiblement blanche, constituée de particules d'une taille voisine de 15 nm	pratiquement insoluble dans l'eau et dans les acides minéraux,	Agent viscosifiant
Aspartam	$C_{14}H_{18}N_2O_5$	poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique	assez soluble ou peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96%	agent. édulcorant
Croscarmellose sodique	Carboxy-méthyl-cellulose sodique.	poudre blanche ou blanc gris.	pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre	Agent viscosifiant
Carbonate de sodium	Na_2CO_3	poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores	facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 %	Agent Tampon

Tableau IV-8 : Caractéristique physico-chimiques du réactif utilisé dans la formulation

G. Réactifs utilisés dans la formulation

Le seul réactif utilisé dans la formulation c'est : l'acétone car c'est le solvant de choix pour l'Eudragit® L100-55 [24].

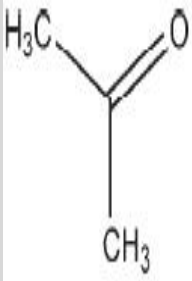
Composé	Structure chimique	Aspect	Solubilité	Rôle	Structure chimique
Acétone	C_3H_6O	L'acétone est un liquide transparent incolore volatil, inflammable, avec odeur et un goût piquant de sweetish	Soluble dans l'eau ; facilement soluble dans l'éthanol (95%)	Solvant.	

Tableau IV-9 : Caractéristique physico-chimiques du réactif utilisé dans la formulation

H. Réactifs utilisés dans les analyses physico-chimiques

Dans les analyses physico-chimiques nous avons utilisés les reactifs suivants : [24].

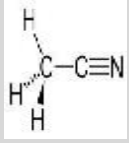
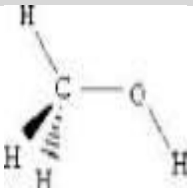
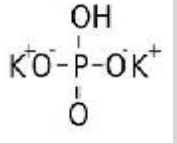
Composé	Structure chimique	Aspect	Solubilité	Rôle	Structure chimique
Acétonitril	C ₂ H ₃ N.	Liquide limpide, incolore	miscible à l'eau, l'acétone et au Méthanol	à La phase à mobile HPLC	
Méthanol	CH ₃ OH	liquide léger, volatil, incolore, inflammable, toxique avec une odeur caractéristique un peu dégoûtante	un liquide léger, volatil, incolore, inflammable, toxique avec une odeur caractéristique un peu dégoûtante	Dans la phase Mobile pour HPLC	
Phosphate dipotassique	K ₂ HPO ₄	phosphate dipotassique est un sel très soluble dans l'eau	un sel très soluble dans l'eau	Agent tampon	

Tableau IV-10 : Caractéristiques physico-chimiques des réactifs utilisé dans les analyses

IV.1.4) Équipements Utilisés

Les équipements utilisés dans les formulations sont détaillés dans le tableau suivant :

d'équipement	Matériel	Définition
Équipements de Fabrication	Balance	C'est un instrument qui sert à peser la matière avec une précision.
	Agitateur à hélice	Est un élément d'une unité de procédé ayant pour but d'assurer l'homogénéisation d'un milieu
	Agitateur magnétique	Est un élément d'une unité de procédé ayant pour but d'assurer une dissolution homogène des constituants
	Mortier	c'est l'instrument le plus utilisé pour broyer les petites quantités.
	Filtre sous Vide	Utilise pour la filtration.
	Étuve de Séchage à plateau	Le séchage a pour but d'éliminer par vaporisation le liquide qui imprègne un Solide (solvant)
Équipement de Contrôles pharmaco-techniques	Tamis superposé pour analyse granulométrique	Un tamis est une grille de maillage plus ou moins fin, servant à trier les particules solides; l'ouverture de maille varie entre 1000-90µm
	Test de tassement	un appareil de tassement pouvant provoquer par minute 250 ±15 d'une hauteur de 3± 0.2 mm. Le support de l'éprouvette, avec son dispositif de fixation, a une masse de 450±5 g

<p>Équipement de Contrôle biopharmaceutique</p>	<p>Dissolu-test</p>	<p>La dissolution est l'action de disperser à l'état moléculaire, une substance gazeuse, liquide ou solide dans un liquide, le résultat de la dissolution est un liquide appelé solution, la substance dissoute est dite le soluté.</p>
	<p>pH mètre</p>	<p>Un PH-mètre est constitué d'une sonde de mesure reliée á un voltmètre comportant une graduation en unité de PH Sachant que le PH d'une solution est l'opposé du logarithmique décimal de concentration en ion H3O+ exprimée en mole/litre PH= -log [H3O+]</p>
	<p>FTIR</p>	<p>L'analyse s'effectue à l'aide d'un spectromètre à transformée de Fourier qui envoie sur l'échantillon un rayonnement infrarouge et mesure les longueurs d'onde auxquelles le matériau absorbe et les intensités de l'absorption.</p>
<p>Équipement de contrôle analytique</p>	<p>HPLC</p>	<p>La chromatographie est une méthode analytique qui est largement utilisée pour la séparation, l'identification et le dosage des constituants chimiques dans des mélanges complexes. Les constituants de l'échantillon á analysé sont entrainés á travers la phase stationnaire par le flux d'une phase mobile liquide, et les séparations résultent de la différence entre les vitesses de progression et des substances.</p>

Tableau IV-11 : Description des différents équipements de fabrication et analyse

IV.2) Méthodes

Dans notre expérimentation nous nous sommes intéressés au masquage de gout d'un antibiotique appartenant à la famille des macrolides et ce par différentes techniques ; A cet effet nous avons procédé à deux types d'essais :

- Masquage de gout par la technique de **coprécipitation** en milieu organique par un (Acide méthacrylique copolymère "Methacrylic Acid - Ethyl Acrylate Copolymer)
- Masquage de gout par la technique de **granulation par voie humide** moyennant de deux polymères hydrophile : HPMC (hydroxypropylmethylcellulose) et la Gomme Xanthane (carboxymethylcellulose).

IV.2.1) Masquage du goût par la technique de coprécipitation

Dans notre expérimentation nous avons étudié des formules où le principe actif est masqué par l'eudragit®L-100-55 pour lesquelles nous avons réalisé quatre essais à différentes concentrations de copolymère et de principe actif comme il est montré dans le tableau ci-dessous :

Matières	Formulation			
	1	2	3	4
Azithromycine dihydrate	20%	40%	60%	80%
Volume d'acétone	V₁	V₂	V₃	V₄
Acide méthacrylique copolymère	80%	60%	40%	20%
Volume d'acétone	V₁'	V₂'	V₃'	V₄'

Tableau IV-12 : Formulations masquées par la technique de coprecipitation

Protocole de fabrication

a) Principe de formulation

Pour ce procédé nous avons en premier lieu fait un masquage de principe actif par un copolymère méthacrylique en milieu organique dans le but de masquer le goût amer de l'azithromycine puis en deuxième lieu on a mélangé le principe actif masqué avec les autres excipients en phase externe.

Le procédé repose sur une coprecipitation en milieu organique suivi d'une dessiccation puis un broyage.

b) Étapes du Procédé de masquage du goût par la technique de coprecipitation

• Étape 1 :

On pèse une quantité de 20% du principe actif azithromycine di-hydraté.

Dans un bécher, on met un volume V_1 du solvant d'acétone, sous agitation

Magnétique, on introduit le principe actif azithromycine di-hydraté progressivement jusqu'à dissolution parfaite.

✓ on filtre la solution obtenue avec un procédé de filtration sous vide.

• Étape 2 :

On pèse la quantité de 80% de l'acide méthacrylique copolymère,

Dans un bécher, on met un volume de V_1' du solvant d'acétone, sous agitation

Magnétique, on introduit le copolymère progressivement jusqu'à dissolution parfaite.

✓ on filtre la solution obtenue avec un procédé de filtration sous vide.

• Étape 3

Dans un bécher, on met la quantité V_1 de la solution (azithromycine + acétone), sous agitation mécanique à hélice, on introduit progressivement la quantité V_1' de la solution (copolymère + acétone),

On laisse le mélange sous agitation mécanique à hélice jusqu'à ce que la solution devient blanche avec des grumeaux. (Agitation pendant 7 heures).

• Étape 4 :

Le mélange est séché dans une étuve à 42°C pendant 24 heures.

- **Étape 5 :**

Après 24 heures, le matériau séché est recueillie et broyé dans un mortier en porcelaine jusqu'à ce que la poudre devient fine.

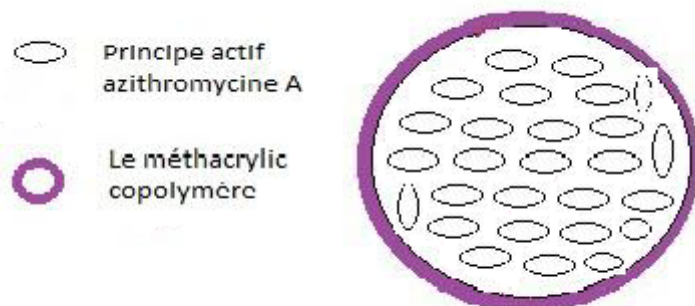


Fig. 4-12 : Mécanisme de masquage par le copolymère

IV.2.2) Masquage du goût par la technique de granulation par voie humide

Dans notre expérimentation nous avons étudié des formules où le principe actif est masqué par la gomme xanthane et l'HPMC, Et pour les quelles nous avons réalisé trois essais dont la concentration du principe actif ne varie pas comme il est indiqué dans le tableau suivant :

Produits	Formulation 5	Formulation 6	Formulation 7
Azithromycine	90%	90%	90%
HPMC	9,8%	/	4,9%
Gomme Xanthane	/	9,8%	4,9%
Aerosil	0,2%	0,2%	0,2%

Tableau IV-13 : Formulations masquées par la technique de granulation par voie humide

✚ Protocole de fabrication

a) Principe de formulation

Pour ce procédé nous avons en premier lieu fait :

- ✓ Un masquage du principe actif par la gomme Xanthane en milieu aqueux.
- ✓ Un masquage du principe actif par hydroxyle méthyle cellulose
- ✓ Un masquage du principe actif par hydroxyle méthyle cellulose, la gomme Xanthane

Dans le but de masquer le goût amer de l'azithromycine puis en deuxième lieu on mélange le principe actif masqué avec les autres excipients en phase externe.

Nous avons réalisé trois essais différents pour lesquels nous avons fait varier la nature des copolymères afin d'évaluer la qualité de copolymère à travers le masquage de l'amertume du principe actif, pour cela nous avons utilisé une concentration fixe du principe actif.

b) **Étapes du Procédé de masquage du goût par la technique de granulation par voie humide:**

- **Étape 1 :**

On pèse les différentes quantités de chaque constituant à l'aide d'une balance.

- **Étape 2 :**

Dans un mortier on mélange les quantités pesées pendant trente (30) minutes, jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène.

- **Étape 3**

On saupoudre le mélange obtenu avec une petite quantité de l'eau distillée jusqu'à l'obtention d'un mélange humide.

- **Étape 4 :**

Dans une Étuve de séchage à une température de 42 °c on sèche le mélange obtenu, et à l'aide de K-fisher on mesure le taux d'humidité jusqu'à ce qu'il devient réduit entre (1% et 3%), puis on arrête le séchage.

IV.3) Contrôles des essais de formulation

Les mélanges de poudres obtenus ont subi plusieurs types de contrôles :

IV.3.1) Contrôles Pharmaco-techniques

Après pulvérisation, il est souvent important de connaître la taille des particules. Cette taille va conditionner, par la suite, la qualité d'un mélange et la biodisponibilité.

IV.3.1.1) Test de Tassement de Poudre

- **Le But**

Cet essai a pour but d'évaluer l'évolution du volume occupé par la poudre au cours du tassement.

Principe : Essai destiné à déterminer dans des conditions définies, les volumes apparents avant et après le tassement, l'aptitude au tassement ainsi que les masses volumiques apparentes [25].

- **Indice d'Hausner**

Au cours des dernières années, la détermination de l'indice d'Hausner est devenu une méthode de routine simple et rapide très répandue pour la prédiction des propriétés d'écoulement des poudres.

L'indice d'Hausner renseigne sur la fluidisabilité, la coulabilité et le comportement des poudres [24].

Indice d'Hausner = V_f/V_o [26].

IV.3.1.2) Analyse granulométrique Tamisage

- **Le But**

Tracer La courbe du poids de poudre en fonction de l'ouverture des mailles qui donne un renseignement précis sur la répartition des particules en fonction de leur grosseur

Le principe : Pour une analyse granulométrique, on superpose un certain nombre de tamis de contrôle dont les dimensions des mailles vont en décroissant du tamis supérieur au tamis inférieur. On recouvre le tamis supérieur d'un couvercle après avoir placé l'échantillon de poudre à étudié. L'ensemble est agité pendant un certain temps au bout duquel les particules se répartissent sur les différents tamis selon leur granulométrie, les plus grosse restant sur le tamis supérieur, les autres traversant d'autant plus de tamis qu'elles sont plus fines.

A la fin de l'opération. La fraction de poudre qui se trouve sur chaque tamis est pesée [25].

IV.3.2) Analyse par spectrophotométrie infrarouge FTIR

- **Le But**

Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau. Toutes les vibrations ne donnent pas lieu à une absorption, cela va dépendre aussi de la géométrie de la molécule et en particulier de sa symétrie. Par conséquent à un matériau de composition chimique et de structure donnée va correspondre un ensemble de bandes d'absorption caractéristiques permettant d'identifier le matériau [25].

IV.3.3) Contrôle Biopharmaceutique

- **But et principe**

La dissolution est une étape important du processus de la libération. Cette étape détermine dans une large mesure l'activité d'un médicament. En effet, pour traverser les membranes biologiques ou pour être absorbé, le principe actif doit être dispersé, à l'état moléculaire en milieux aqueux (c.à.d. dissous) au site d'absorption. La vitesse de dissolution du principe actif est fonction de ses caractéristiques physico-chimiques et celles de la forme médicamenteuse ainsi que des conditions du milieu d'absorption [27].

- **Conditions opératoires de test**

Le Choix du milieu de dissolution : selon le dossier interne, le milieu de dissolution Est décrit comme suite : La quantité de poudre à mettre dans le dissolu-test équivaut a une prise unitaire de principe actif qui est de 200mg [28].

IV.3.3.1) Préparation du milieu de dissolution

Dissoudre 3.5 g de K_2HPO_4 dans 500 ml d'eau distillée, ajuster le PH á 6.5 si nécessaire avec une solution d'hydroxyde de sodium ou d'acide phosphorique.

- Le Choix de système d'agitation :

Le système d'agitation recommandé par la pharmacopée pour les poudres et les grains est le système palette.

- Le Choix de PH : d’après l’expérience suivante on a choisi le PH comme le Montre le tableau suivant :

Le pH du milieu Le temps	6	6,5	7	7,5
0	Faible limpidité Quelques granules à la surface	Limpe avec Quelques particule	trouble	Faiblement limpide
5	Quelques Granule-se Sédimentent	limpide	Aucune solubilité	Quelque granules se sédimentent
10	Bonne solubilité	Une bonne Solubilité	Mauvaise solubilité	Restent encore Une sédimentation des granules

Tableau IV-14 : Choix du pH du milieu de dissolution

➤ **PH convenable est 6.5**

- choix de volume de dissolution : 900 ml.
- Choix de vitesse d’agitation : 75 tours/mn ce choix est argumenté par le faite que cette forme galénique est une forme a libération conventionnelle et donc selon la pharmacopée Européenne C’est la vitesse recommandée [28].

IV.3.3.2) Protocole de dissolution in vitro

Les essais de dissolution du principe actif ont été réalisés à l'aide d'un appareil à palettes tournantes. Les échantillons (sous formes de poudres) sont soumis à une agitation constante dans 900 ml de milieu de dissolution préparé précédemment, à une température constante de 37 °C (± 2°C). La vitesse de rotation des palettes est fixée à 75 tr/min. Aux temps prédéterminés, des échantillons de 5 ml du milieu ont été prélevés et une quantité équivalente du milieu tampon fraîche a été ajoutée de nouveau au milieu de dissolution pour maintenir le volume constant.

Formule de calcul du pourcentage de dosage après le test de dissolution

$$\% \text{ de dosage} = \frac{\text{Air de échantillon}}{\text{Air d'étalon}} * \frac{V}{P} * \frac{V_1}{V_2} * C_{\text{éta}} * T_m \dots \dots \dots (\text{IV-1})$$

V : le volume du dissolu-test = 900ml.

P : le poids d'une prise unitaire de la suspension = 0,4g.

V₁ : le volume de la suspension = 15ml.

V₂ : le volume d'une prise unitaire de la suspension = 0,5ml.

C_{éta} : concentration de l'étalon = 1 (mg /ml).

Tm : le titre massique en pourcentage du principe actif = 97,3%.

IV.3.3.3) Dosage du principe actif par HPLC

- **Principe**

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique de type C18 [25].

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme [25].

- **Conditions opératoires Pour le dosage analytique**

Préparation de la phase mobile :

Préparer un mélange de la solution tampon et d'acétonitrile en respectant les proportions suivantes : 35/65 (v/v), puis filtrer et dégazer.

Les conditions chromatographiques sont les suivantes :

Conditions opératoires :

Longueur d'onde λ = 215 nm

Colonne : L1 Hypersil

Débit : 1,5 ml/min

Volume à injecté : 20 μ l

Température : 60°C.

IV.3.4) Test du goût :

On a réalisé le test du goût chez des volontaires seins au nombre de 10 personnes pour apprécier le goût de notre poudre masqué, de toutes les formules á base de principe actif masqué. Chaque personne vas attribuer un ou plusieurs (+) en fonction de ce qu'il ressentie comme il est montré dans le tableau ci-dessous :

Perception	Appréciation	Attribution	Pourcentage %
Sans goût	Aucun arrière goût		0%
Une Amertume et un arrière goût amer	Très Faible	+	20%
Une Amertume et un arrière goût amer	Faible	++	40%
Une Amertume et un arrière goût amer	Fort	+++	60%
Une Amertume et un arrière goût amer	Très fort	++++	80%
Une Amertume et un arrière goût amer	Extrêmement	+++++	100%

Tableau IV-15 : Pourcentage du goût amer et de l'arrière goût

Résultats et Discussions

Résultats et Discussion :

V.1) Résultats obtenus pour le contrôle de tassement

V.1.1) Essais réalisés par la technique de coprécipitation

Les résultats de test de tassement obtenu pour la première méthode de Masquage du goût par la technique de coprécipitation en milieu organique par un (copolymère méthacrylique acide acrylique)

- **Test de tassement**

Le tableau suivant représente les différents tests de tassement pour le produit générique Zomax® et le produit formulé de principe actif masqué

Formulations	Volumes (ml)	Produit PA masqué	Zomax®
Formulation 1	$V_{10}-V_{500}$	2	1.13
	$I_H = V_0 / V_{1250}$	1.36	1.14
Formulation 2	$V_{10}-V_{500}$	4	1.13
	$I_H = V_0 / V_{1250}$	1.21	1.14
Formulation 3	$V_{10}-V_{500}$	2	1.13
	$I_H = V_0 / V_{1250}$	1.36	1.14
Formulation 4	$V_{10}-V_{500}$	3	1.13
	$I_H = V_0 / V_{1250}$	1.15	1.14

Tableau V.1: Tassement des formulations masquées par la coprécipitation

V_0 : Volume vrac avant tassement (ml). V_{10} : Volume apparent après 10 tassements (ml).

V_{500} : Volume apparent après 500 tassements (ml).

V_{1250} : Volume apparent après 1250 tassement (ml).

I_H : Indice d'Hausner.

Discussion

Aptitude à l'écoulement	Indice d'Hausner
Excellente	1,00-1,11
Bonne	1,12-1,18
Assez bonne	1,19-1,25
Passable	1,26-1,34
Médiocre	1,35-1,45
Mauvaise	1,46-1,59
Très mauvaise	> 1,60

Tableau V.2 : Echelle d'aptitude à l'écoulement

Pour un écoulement adéquat de la poudre lors du conditionnement. L'indice d'Hausner renseigne sur l'aptitude d'écoulement de la poudre, on a un excellente ou un bon écoulement lorsque sa valeur est comprise entre [1-1.18]. L'ensemble de ces formulations ont un écoulement moyen.

Dans notre cas l'indice d'Hausner concerne le principe actif masqué et cet indice peut être amélioré par l'ajout des excipients dits agent d'écoulement au principe actif masqué comme le talc, le stérate, ect... ; car le bonne écoulement est une propriété recherchée pour le produit finit.

V.1.2) Essais réalisés par la technique de granulation par voie humide

Les résultats de test de tassement obtenu pour la deuxième méthode de masquage du goût par la technique de granulation par voie humide moyennant un polymère hydrophile qui est l'HPMC la Gomme Xanthane.

- **Test de tassement**

Le tableau suivant représente les différents tests de tassement pour le produit générique Zomax® et le produit formulé de principe actif masqué.

Formulation	Volumes (ml)	Produit PA masqué	Zomax®
Formulation 5	$V_{10}-V_{500}$	2	1.13
	$I= V_0 /V_{1250}$	1.09	1.14
Formulation 6	$V_{10}-V_{500}$	2	1.13
	$I= V_0 /V_{1250}$	1.15	1.14
Formulation 7	$V_{10}-V_{500}$	1	1.13
	$I= V_0 /V_{1250}$	1.103	1.14

Tableau V.3 : Tassement des formulations masquées par technique de granulation par voie humide

Discussion

Pour un écoulement adéquat de la poudre lors du conditionnement. L'indice d'Hausner renseigne sur l'aptitude d'écoulement de la poudre, on a un excellent ou un bon écoulement lorsque sa valeur est comprise entre **[1-1.18]**. Ces formulations réaliser ont aussi un bonne écoulement, qui peut être amélioré plus par l'ajout des excipients dits agent d'écoulement au principe actif masqué comme le talc, le stérate, ect... ; car le bonne écoulement est une propriété recherchés pour le produit fini.

V.2) Résultats obtenus pour l’analyse granulométrique (Tamisage)

Analyse granulométrique par tamisage

Le tamisage c’est l’une des méthodes directes d’analyse granulométrique, elle présente l’avantage d’être peu couteuse et simple d’utilisation mais elle est limitative au niveau de la taille des particules. Son principe de base consiste á répartir un matériau pulvérulent en faisant passer une masse connue á travers une colonne de tamis soumis á des vibrations, on mesure d’abord la masse de chaque tamis sans poudre et avec la poudre pour chaque produit. Les résultats obtenus sont donné dans les tableaux suivants :

V.2.1) Produit commercial Zomax®

Le tableau suivant représente les résultats de distribution granulométrique par le tamisage en fonction des ouvertures de tamis.

Ouverture tamis	tamis vide	tamis plein	mi	Xi	cumulé ↑	cumulé ↓
				0	0	100
0	428,1	452,3	24,13	45	24,13	100
90	445,4	457,51	12,11	107.5	36,24	75,87
125	427,8	442,72	14,92	152.5	51,16	63,76
180	453,5	467,11	13,61	215	64,77	48,84
250	464	482,69	18,69	302.5	83,86	35,23
355	481,7	494	12,3	427.5	95,76	16,54
500	466,2	469,7	3,5	605	99,26	4,24
710	505,5	505,96	0,46	855	99,72	0,74
1000	522,4	522,68	0,28	1125	100	0,28
1250	0	0	0	1500	0	0

Tableau V-4 : Résultats du tamisage du produit générique Zomax®

Avec :

mi : c’est l’accumule du poudres, c’est-á-dire la différence entre le tamis vide et tamis plein.

Xi : c’est le moyen entre chaque deux tamis.

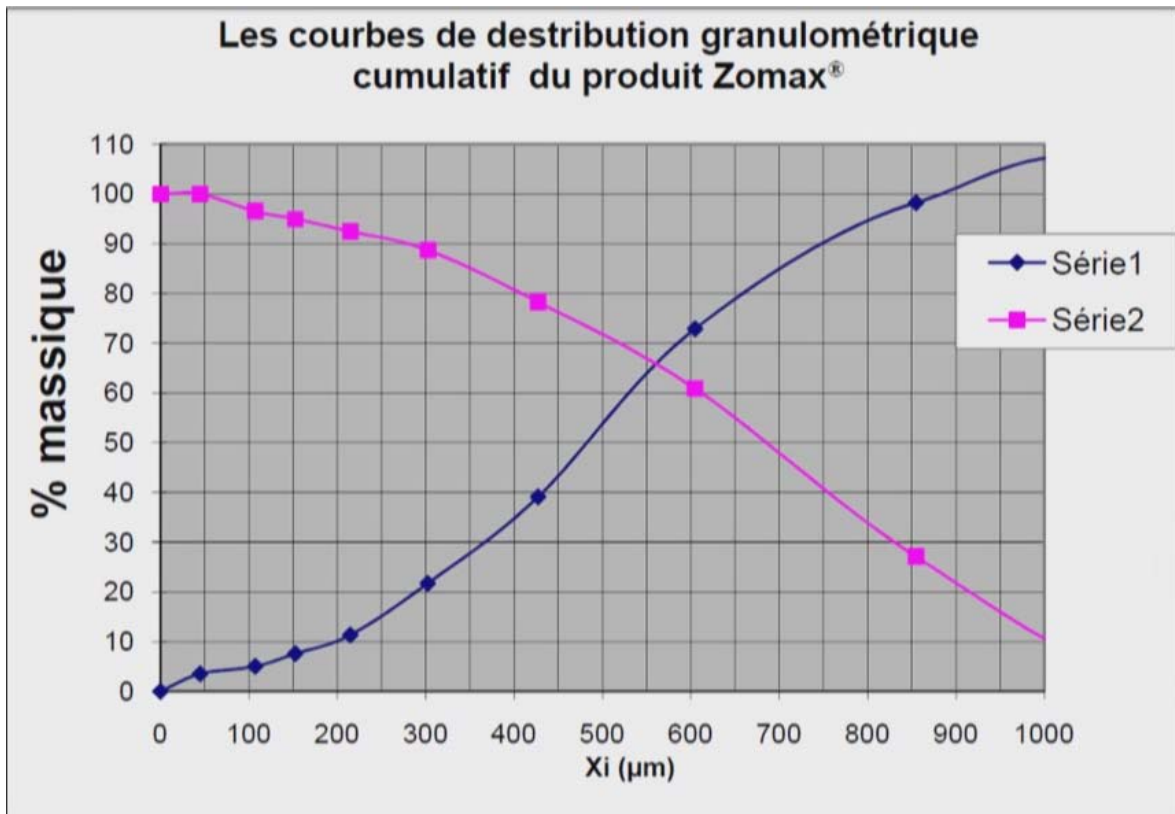


Fig. 5-1 : Graphe représentant la distribution granulométrique du produit Zomax® en ascendant et en descendant

Donc le diamètre moyen en volume calculé donne :

$$D_{43} (\mu\text{m}) = 213,27$$

Avec :

Série 1 : cumulé de masse ascendant

Série 2 : cumulé de masse descendant

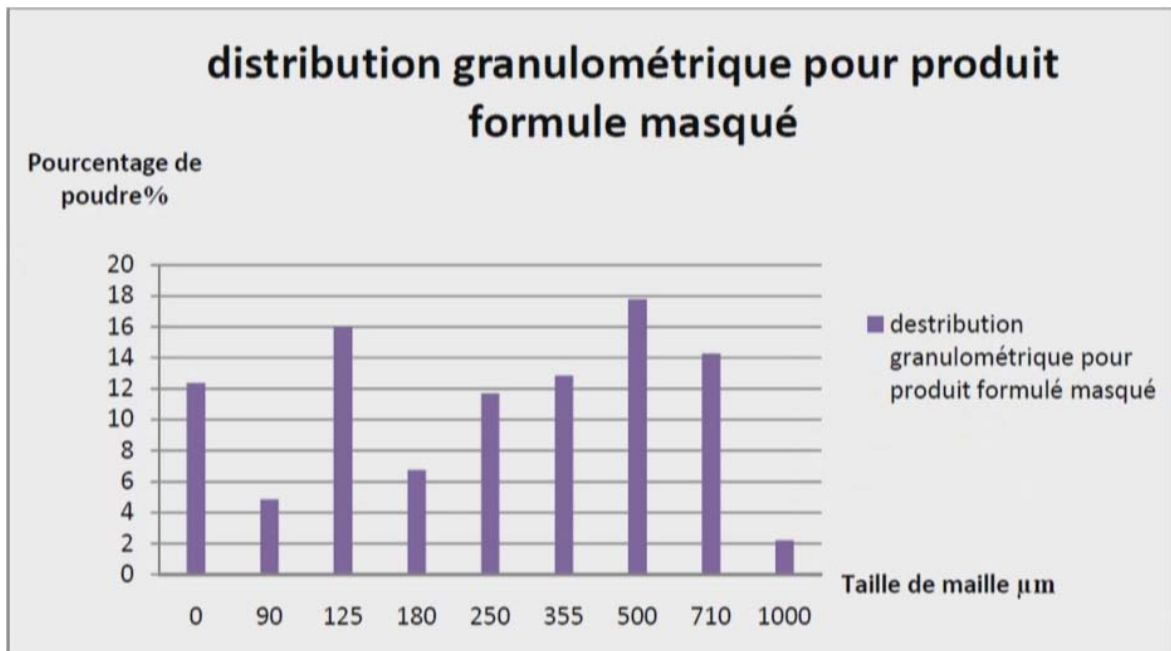


Fig. 5-2 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles pour le produit générique Zomax®

Discussion

Au vue des résultats de l'analyse granulométrique du produit Zomax® on constate qu'il présente une répartition homogène mis a part la population ayant un diamètre inférieur à $90\mu\text{m}$ qui représente un pourcentage de 25%, et ce en raison du manque de tamis intermédiaire de diamètre inférieur à $90\mu\text{m}$. Donc la répartition est unimodale avec un diamètre de $213,27(\mu\text{m})$ par rapport au moyen volumique **D43** ceci est due à l'homogénéité de la taille des particules des excipients rentrant dans la composition de cette formule et aussi a l'absence de procédé particulier de granulation pouvant être à l'origine d'une modification de la taille moyenne des particules.

V.2) Résultats d'Analyse granulométrique par Tamisage

Dans cette analyse granulométrique nous avons effectués les tests pour les différentes formulations obtenues par les différentes techniques de masquage du goût que nous nous somme intéressés dans notre travail :

- Masquage du goût par la technique de co-précipitation en milieu organique par un (copolymère méthacrylique acide acrylique)
- Masquage du goût par la technique de granulation par voie humide moyennant de deux polymères hydrophile qui est l'HPMC (15cps), et la Gomme Xanthane.

V.2.2) Essais réalisés par la technique de coprécipitation

Le tableau suivant représente les résultats de distribution granulométrique par le tamisage en fonction des ouvertures de tamis :

➤ **Formulation 1** : 20% d'Azithromycine et 80% de copolymère acide méthacrylique

Ouverture	Vide	Plein	Mi	Xi	Mi *Xi	Mi %	Cumulé↑	Cumulé↓
				0	0		0	100
0	474	474	0	25	0	0	0	100
50	441,2	442	0,8	50	40	4,6	4,6	100
100	441	442,8	1,8	175	315	10,35	14,95	95,4
250	385,4	388,6	3,2	375	1200	18,39	33,34	85,05
500	372	375,2	3,2	605	1936	18,39	51,73	66,66
710	418	420,2	2,2	780	1716	12,64	64,37	48,27
850	437,6	443,8	6,2	925	5735	35,63	100	35,63
/	/	/	17,4	0	0	100	100	0

Tableau V-5 : Résultats du tamisage de la formulation 1

❖ **Calcul du diamètre moyen en volume D43= $[\sum (Mi*Xi)] / \sum Mi$**

Mi : c'est la différence entre le tamis vide et tamis plein.

Xi : c'est le moyen entre chaque deux tamis.

Donc La formulation 1 a un diamètre moyen en volume, **D43= 628,850575 (µm).**

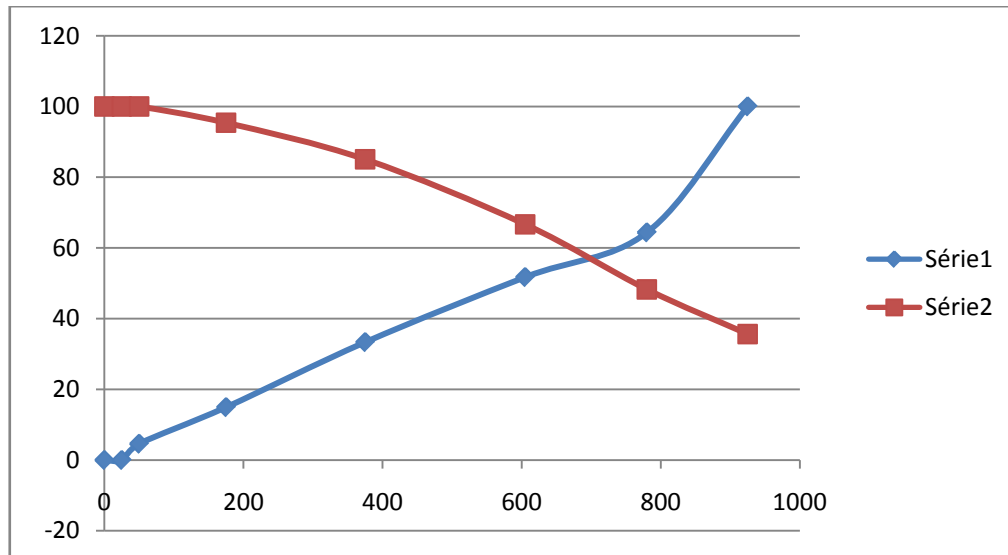


Fig. 5-3 : Courbe de distribution granulométrique cumulatif de la formulation 1.

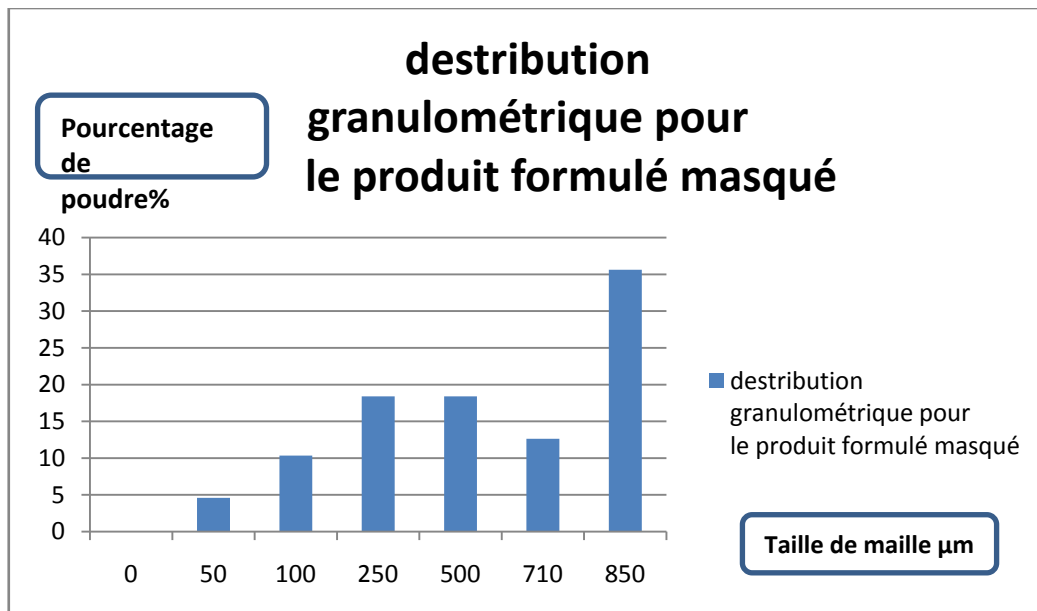


Fig. 5-4 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles de la formulation 1.

Discussion

Au regard de l'analyse granulométrique de la formule principe actif masqué, nous constatons une répartition bimodale aux alentours de 850µm et 500µm; Cette hétérogénéité est expliquée par la forte proportion du copolymère utilisé dans le procédé d'encapsulation qui a engendré une croissance de particule

Le tableau suivant représente les résultats de distribution granulométrique par le tamisage en fonction des ouvertures de tamis :

➤ **Formulation 2** : 40% d'Azithromycine et 60% de copolymère acide méthacrylique

Ouverture	Vide	Plein	Mi	Xi	Mi*Xi	Mi %	Cumulé↑	Cumulé↓
				0	0		0	100
0	474	474	0	25	0	0	0	100
50	441.2	442	0,8	50	40	4,6	4,6	100
100	441	446,2	5,2	175	910	29,6	34,2	95,4
250	385.4	394,2	8,6	375	3225	49	83,2	65,8
500	372	374,2	2,2	605	1331	12,5	95,7	16,8
710	418	418,6	0,6	780	468	3,4	99,1	4,3
850	437,6	437,76	0,16	925	148	0,9	100	0,9
/	/	/	17,56	0	0	100	100	0

Tableau V-6 : Résultats du tamisage de la formulation 2

❖ **Calcul du diamètre moyen en volume D43** = $[\sum (Mi*Xi)] / \sum Mi$

Mi : c'est la différence entre le tamis vide et tamis plein.

Xi : c'est le moyen entre chaque deux tamis.

Donc : diamètre La formulation 2 a un moyen en volume, **D43** = 348,633257 (µm).

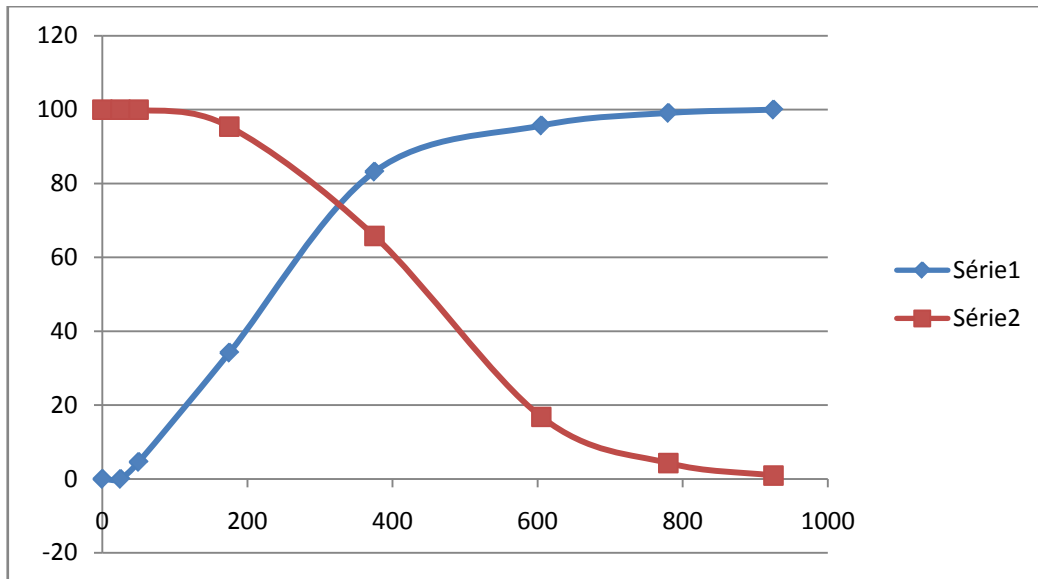


Fig. 5-5 : Courbes de distribution granulométrique cumulatif de la formulation 2

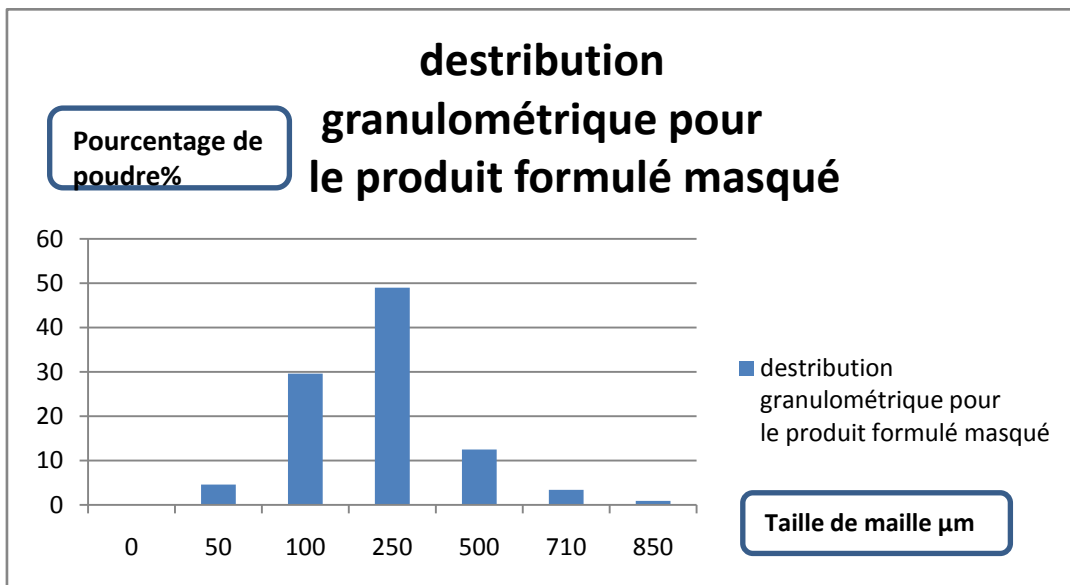


Fig. 5-6 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles de la formulation 2

Discussion

Au regard de l'analyse granulométrique de la formule principe actif masque, nous constatons une répartition unimodale au alentour de 250µm; ce résultat est expliqué par le procédé d'encapsulation qui a donné naissance à des particules de taille homogène.

Le tableau suivant représente les résultats de distribution granulométrique par le tamisage en fonction des ouvertures de tamis :

➤ **Formulation 3** : 60% d'Azithromycine et 40% de copolymère acide méthacrylique

Ouverture	Vide	Plein	Mi	Xi	Mi*Xi	Mi %	Cumulé↑	Cumulé↓
				0	0		0	100
0	474	474	0	25	0	0	0	100
50	441,2	441,8	0,6	50	30	3,2	3,2	100
100	441	446	5	175	875	26,6	29,8	96,8
250	385,4	395,8	10,4	375	3900	55,3	85,1	70,2
500	372	374,4	2,4	605	1452	12,7	97,8	14,9
710	418	418,2	0,2	780	156	1,1	98,9	2,2
850	437,6	437,8	0,2	925	185	1,1	100	1,1
/	/	/	18,8	0	0	100	100	0

Tableau V-7 : Résultats du tamisage de la formulation 3

❖ **Calcul du diamètre moyen en volume** $D_{43} = [\sum (Mi * Xi)] / \sum Mi$

Mi : c'est la différence entre le tamis vide et tamis plein

Xi : c'est le moyen entre chaque deux tamis.

Donc : diamètre moyen en volume de La formulation 3, **D43 = 350,95744 (µm)**.

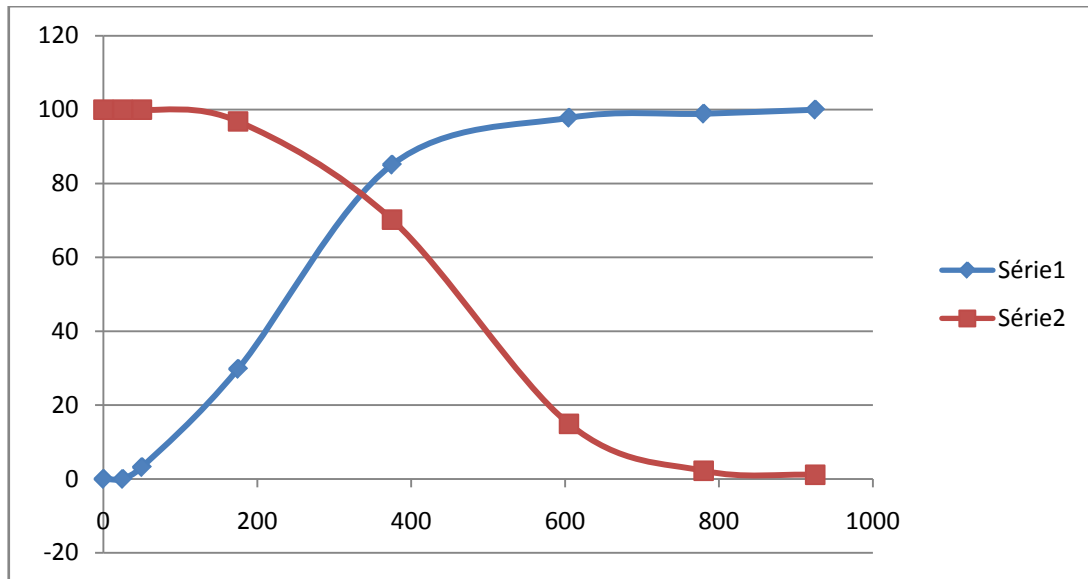


Fig. 5-7 : Courbes de distribution granulométrique cumulatif de la formulation 3

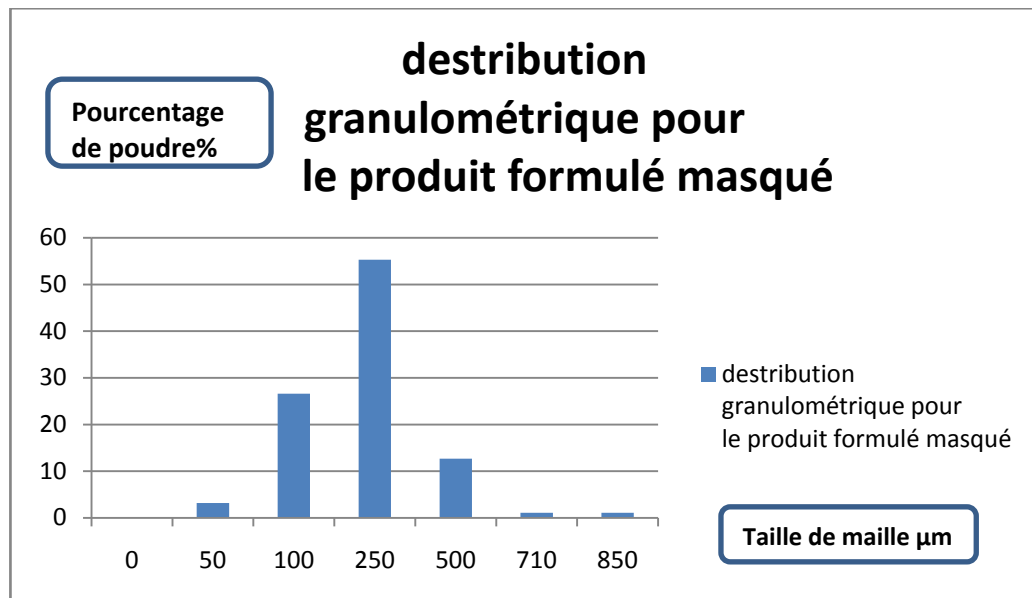


Fig. 5-8 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles de la formulation 3

Discussion

Au regard de l'analyse granulométrique de la formule principe actif masque, nous constatons une répartition unimodale aux alentours de 250µm ; ce résultat est expliqué par le procédé d'encapsulation qui a engendré une taille des particules homogène.

Le tableau suivant représente les résultats de distribution granulométrique par le tamisage en fonction des ouvertures de tamis :

➤ **Formulation 4:** 80% d’Azithromycine et 20% de copolymère acide méthacrylique

Ouverture	Vide	Plein	Mi	Xi	Mi*Xi	Mi %	Cumulé↑	Cumulé↓
				0	0		0	100
0	474	474	0	25	0	0	0	100
50	441,2	443	1,8	50	90	10	10	100
100	441	450,6	9,6	175	1680	53,3	63,3	90
250	385,4	391,2	5,8	375	2175	32,2	95,5	36,7
500	372	372,6	0,6	605	363	3,4	98,9	4,5
710	418	418	0	780	0	0	98,9	1,1
850	437,6	437,8	0,2	925	185	1,1	100	1,1
/	/	/	18	0	0	100	100	0

Tableau V-8 : Résultats du tamisage de la formulation 4

❖ **Calcul du diamètre moyen en volume D43= $[\sum (Mi*Xi)] / \sum Mi$**

Mi : c’est la différence entre le tamis vide et tamis plein.

Xi : c’est le moyen entre chaque deux tamis.

Donc La formulation 4 a un diamètre moyen en volume, **D43 = 249,611111 (µm).**

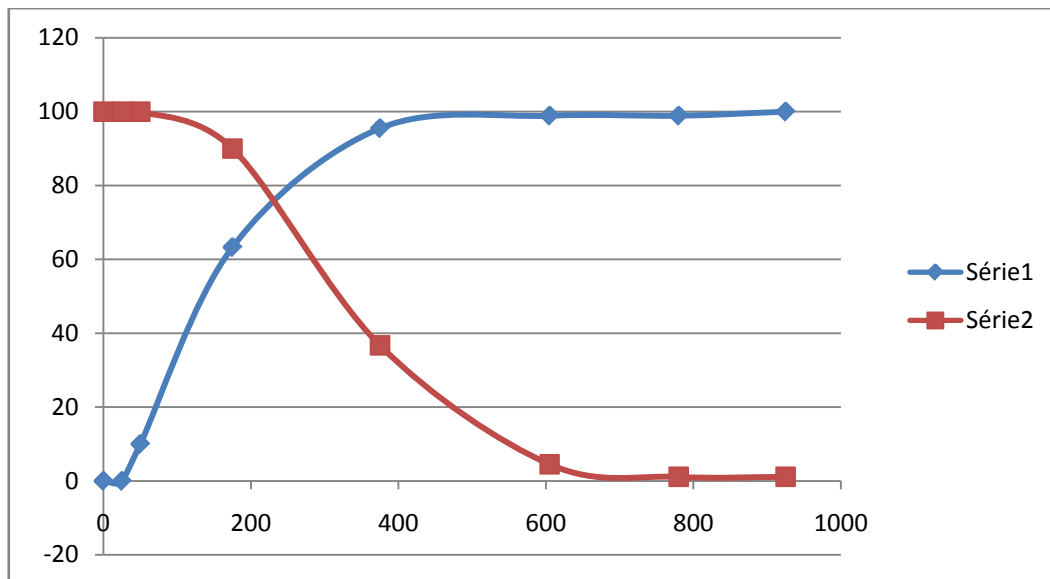


Fig. 5-9 : Courbes de distribution granulométrique cumulatif de la formulation 4

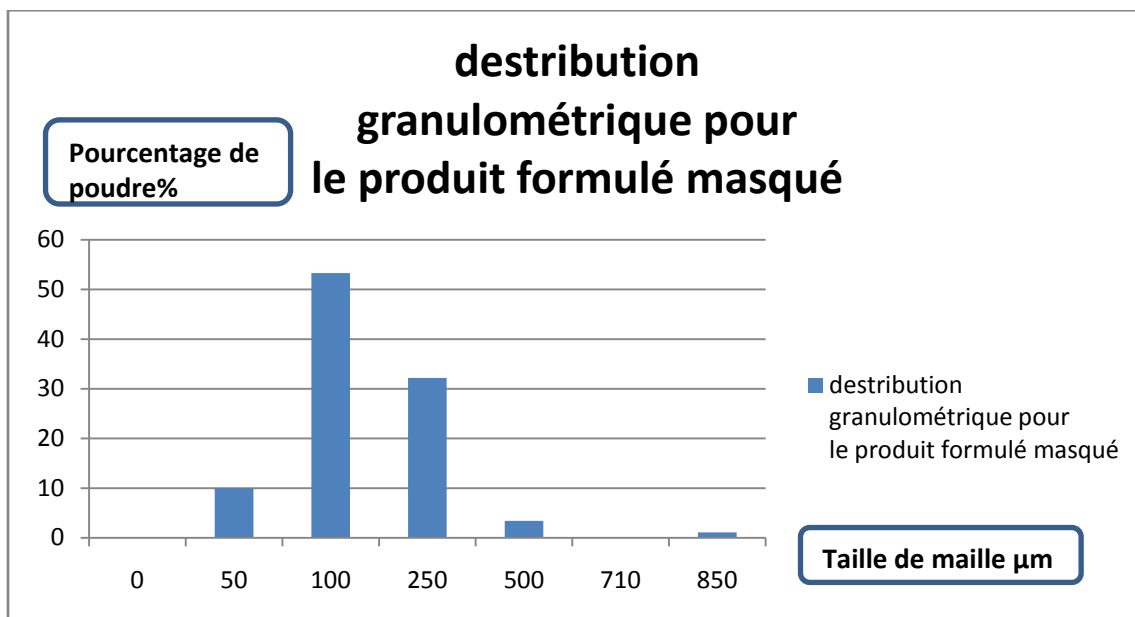


Fig. 5-10 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles de la formulation 4

Discussion

Au regard de l’analyse granulométrique de la formule principe actif masqué, nous constatons une répartition unimodale aux alentours de 100µm; avec une répartition granulométrique homogène.

V.2. 3) Essais réalisés par la technique de granulation par voie humide

Le tableau suivant représente les résultats de distribution granulométrique par le tamisage en fonction des ouvertures de tamis :

➤ **Formulation 5** : 40% d'Azithromycine et 9,2% d'HPMC et 0,2 d'Aerosil.

Ouverture	Vide	Plein	Mi	Xi	Mi*Xi	Mi %	Cumulé↑	Cumulé↓
				0	0		0	100
0	474,6	474,8	0,2	25	5	1	1	100
50	442,2	443,4	1,2	50	60	6	7	99
100	442	447,6	5,6	125	700	28,3	35,3	93
150	403,2	403,4	0,2	200	40	1	36,3	64,7
250	386,2	392	5,8	325	1885	29,3	65,6	63,7
400	485,4	489,8	4,4	450	1980	22,2	87,8	34,4
500	491,8	493,8	2	605	1210	10,1	97,9	12,2
710	419	419,4	0,4	780	312	2,1	100	2,1
/	/	/	19,8	0	0	100	100	0

Tableau. V-9 : Résultats du tamisage de la formulation 5

❖ **Calcul du diamètre moyen en volume D43**= $[\sum (Mi*Xi)] / \sum Mi$

Mi : c'est la différence entre le tamis vide et tamis plein.

Xi : c'est le moyen entre chaque deux tamis.

Donc La formulation 5 a un diamètre moyen en volume, **D43** = 312,727273 (µm).

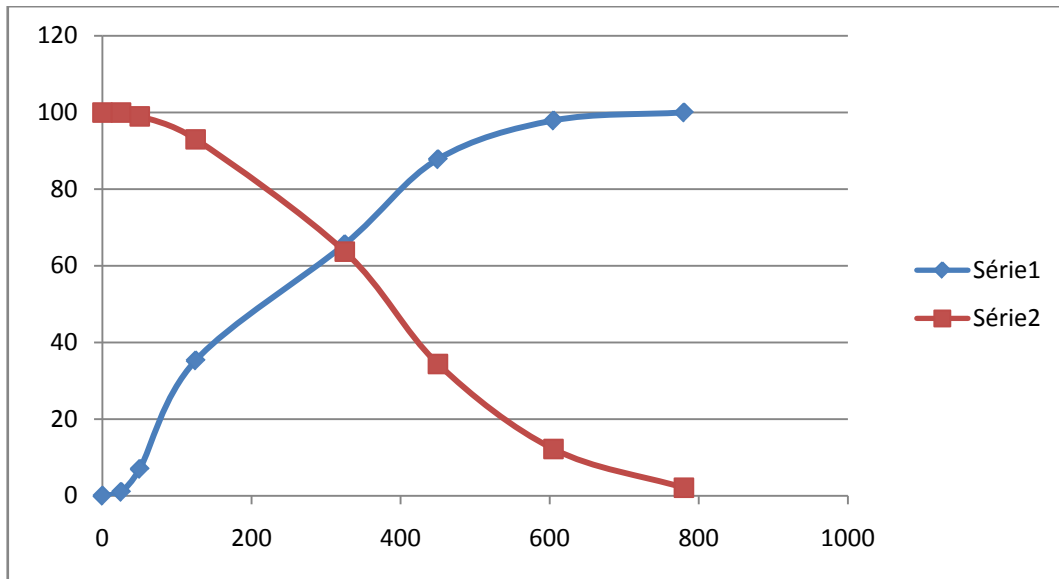


Fig. 5-11 : Courbes de distribution granulométrique cumulatif de la formulation 5

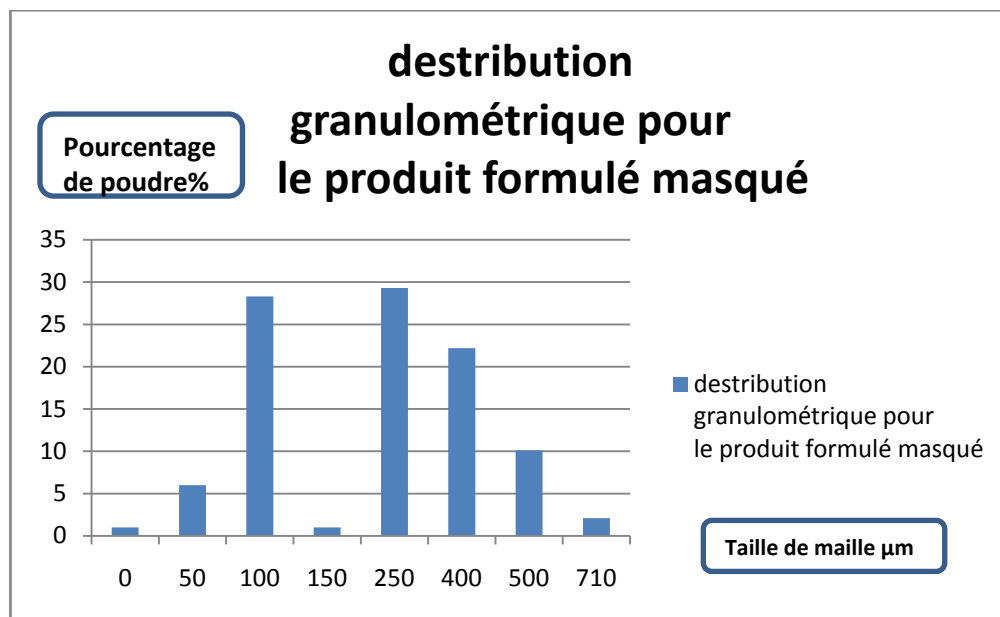


Fig. 5-12 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles de la formulation 5

Discussion

Au regard de l'analyse granulométrique de la formule principe actif masque, nous constatons une répartition bimodale en deux population l'une aux alentours de 250µm et la deuxième population aux alentours de 100µm; ce résultat est expliqué par le procédé de granulation avec une croissance des particules (population 250µm et 100µm) cette hétérogénéité peut être évité par un calibrage adéquat des grains.

Le tableau suivant représente les résultats de distribution granulométrique par le tamisage en fonction des ouvertures de tamis :

- **Formulation 6:** 90% d’Azithromycine, 9,8% de la Gomme Xanthane et 0,2% d’Aerosil.

Ouverture	Vide	Plein	Mi	Xi	Mi*Xi	Mi %	Cumulé [↑]	Cumulé [↓]
				0	0		0	100
0	474,6	475,4	0,8	25	20	4,1	4,1	100
50	442,2	447,2	4	50	200	20,4	24,5	95,9
100	442	447,2	5,2	125	650	26,5	51	75,5
150	403,2	404,2	1	200	200	5,1	56,1	49
250	386,2	390,2	4	325	1300	20,4	76,5	43,9
400	485,4	488,8	3,4	450	1530	17,4	93,9	23,5
500	491,8	492,6	0,8	605	484	4,1	98	6,1
710	419	419,4	0,4	780	312	2	100	2
/			19,6	0	0	100	100	0

Tableau V-10 : Résultats du tamisage de la formulation 6.

- ❖ **Calcul du diamètre moyen en volume** $D_{43} = [\sum (M_i * X_i)] / \sum M_i$

M_i : c’est la différence entre le tamis vide et tamis plein.

X_i : c’est le moyen entre chaque deux tamis.

Donc La Formulation 7 a un diamètre moyen en volume, **D₄₃** = 239,591837 (µm).

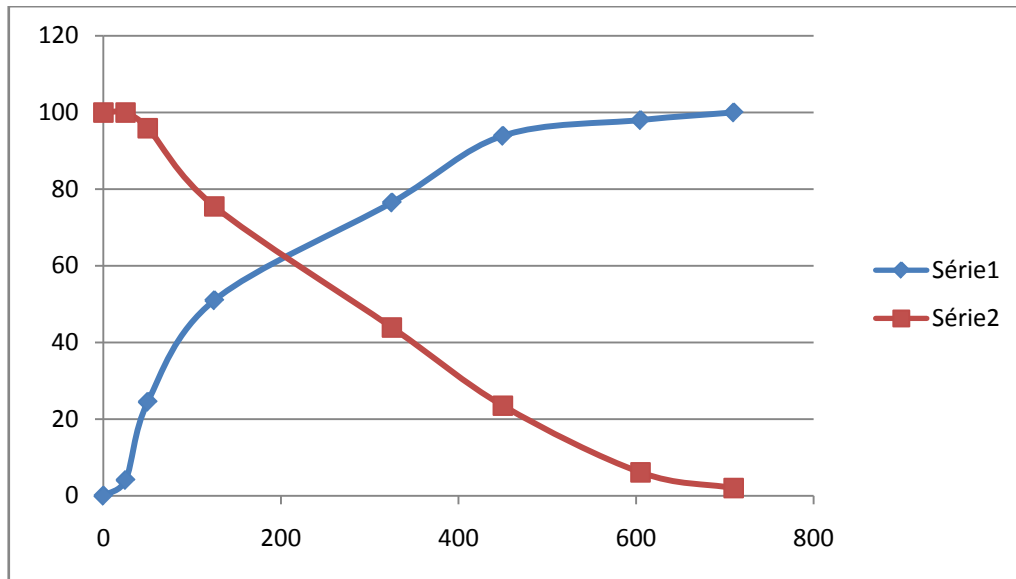


Fig. 5-13 : Courbe de distribution granulométrique cumulatif de la formulation 6

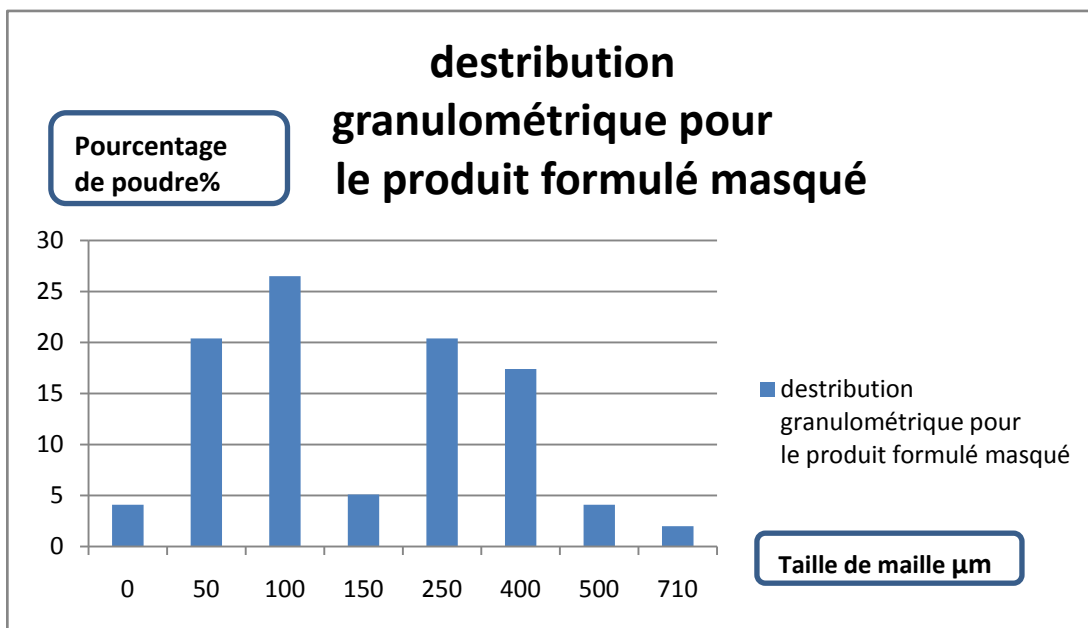


Fig. 5-14 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles de la formulation 6

Discussion

Au regard de l'analyse granulométrique de la formule principe actif masque, nous constatons une répartition bimodale en deux populations l'une aux alentours de 250µm et la deuxième population aux alentours de 100µm; ce résultat est expliqué par le procédé de granulation avec une croissance des particules (population 250µm et 100µm) cette hétérogénéité peut être évitée par un calibrage adéquat des grains.

Le tableau suivant représente les résultats de distribution granulométrique par le tamisage en fonction des ouvertures de tamis :

➤ **Formulation 7:** 90% d'Azithromycine, 4.9% d'HPMC, 4.9 de la Gomme Xanthane

Ouverture	Vide	Plein	Mi	Xi	Mi*Xi	Mi %	Xi	Cumulé↑	Cumulé↓
				0	0	0	0	0	100
0	474,6	474,8	0,2	25	5	1,5	25	1,5	100
50	442,2	444,4	2,2	50	110	16,9	50	18,4	98,5
100	442	446,6	4,6	125	575	35,4	125	53,8	81,6
150	403,2	403,2	0	200	0	0	200	53,8	46,2
250	386,2	389,8	3,6	325	1170	27,7	325	81,5	46,2
400	485,4	487	1,6	450	720	12,3	450	93,8	18,5
500	491,8	492,2	0,4	605	242	3,1	605	96,9	6,2
710	419	419,4	0,4	780	312	3,1	780	100	3,1
/	/	/	13	0	0	100	/	100	0

Tableau V-11 : Résultats du tamisage de la formulation 7

❖ **Calcul du diamètre moyen en volume D43 = $[\sum (Mi*Xi)] / \sum Mi$**

Mi : c'est la différence entre le tamis vide et tamis plein.

Xi : c'est le moyen entre chaque deux tamis.

Donc La formulation 5 a un diamètre moyen en volume, **D43 = 312,727273 (µm).**

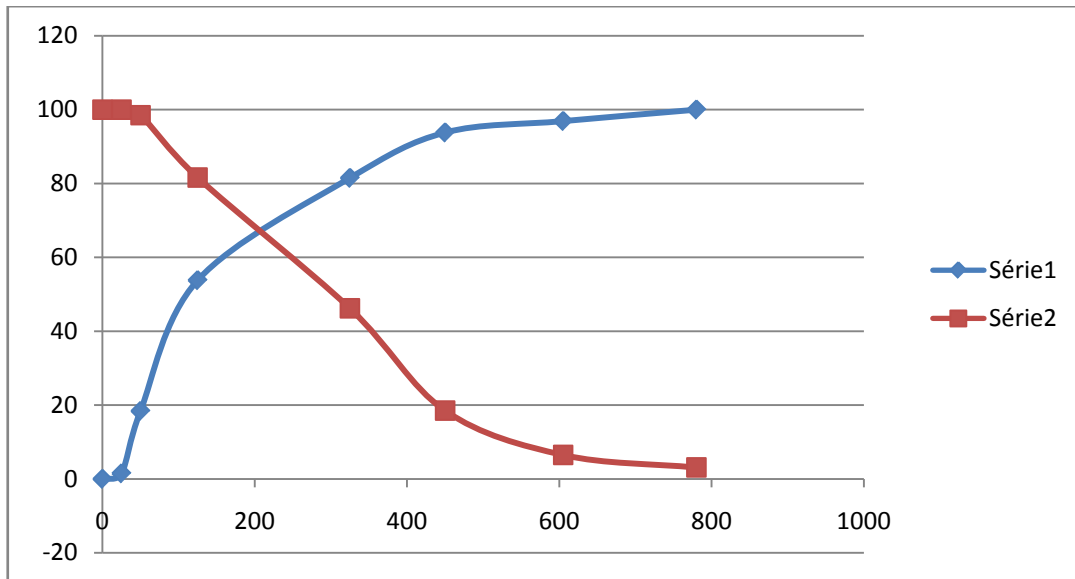


Fig. 5-15 : Courbes de distribution granulométrique cumulatif de la formulation 7

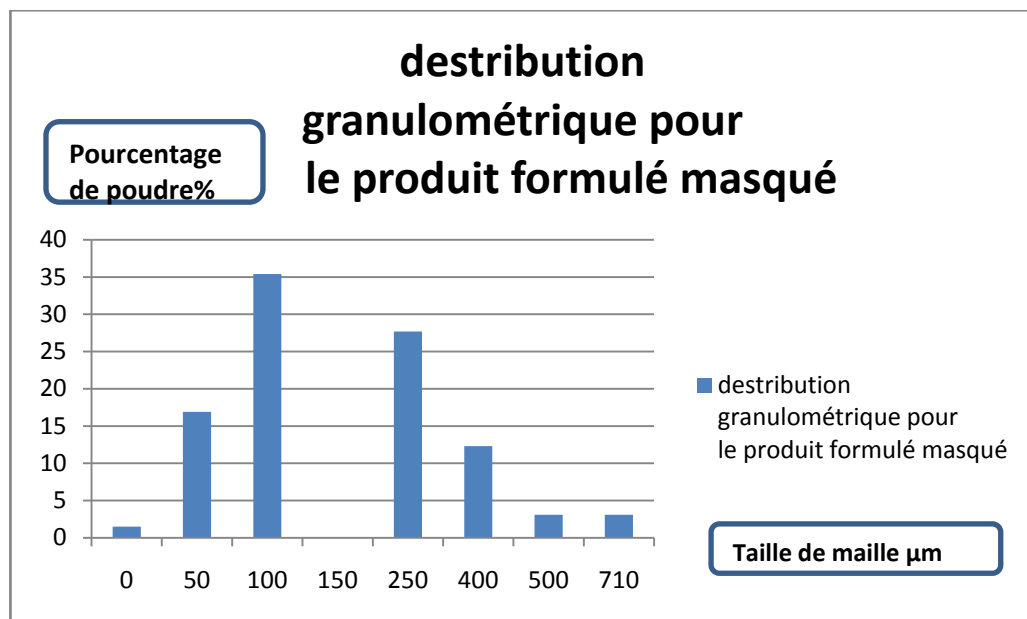


Fig. 5-16 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles de la formulation 7

Discussion

Au regard de l’analyse granulométrique de la formule principe actif masqué, nous constatons une répartition bimodale en deux population l’une aux alentours de 250µm et la deuxième population aux alentours de 100µm; ce résultat est expliqué par le procédé de granulation avec une croissance des particules (population 250µm et 100µm) cette hétérogénéité peut être évité par un calibrage adéquat des grains.

V.3) Caractérisation par infrarouge

La spectroscopie moléculaire dans l'ultraviolet, le visible et l'infrarouge est largement utilisé pour l'identification et le dosage d'innombrables espèces inorganique et organique. La spectroscopie d'absorption ultraviolet-visible est surtout employée en analyse quantitative et est probablement plus utilisée que toute autre méthode dans les laboratoires d'analyses chimiques ou médicales du monde entier. La spectroscopie d'absorption infrarouge est l'un des outils les plus puissants qui permettent de déterminer la structure de composés inorganiques et organiques.

Cette technique a été mise à profit dans le but de caractériser chacun des produits : le principe actif pure et le copolymère et enfin le principe actif enrobé par le copolymère et a travers l'identification des différents groupements fonctionnels présents dans leurs structures.

A. Analyse de principe actif pure

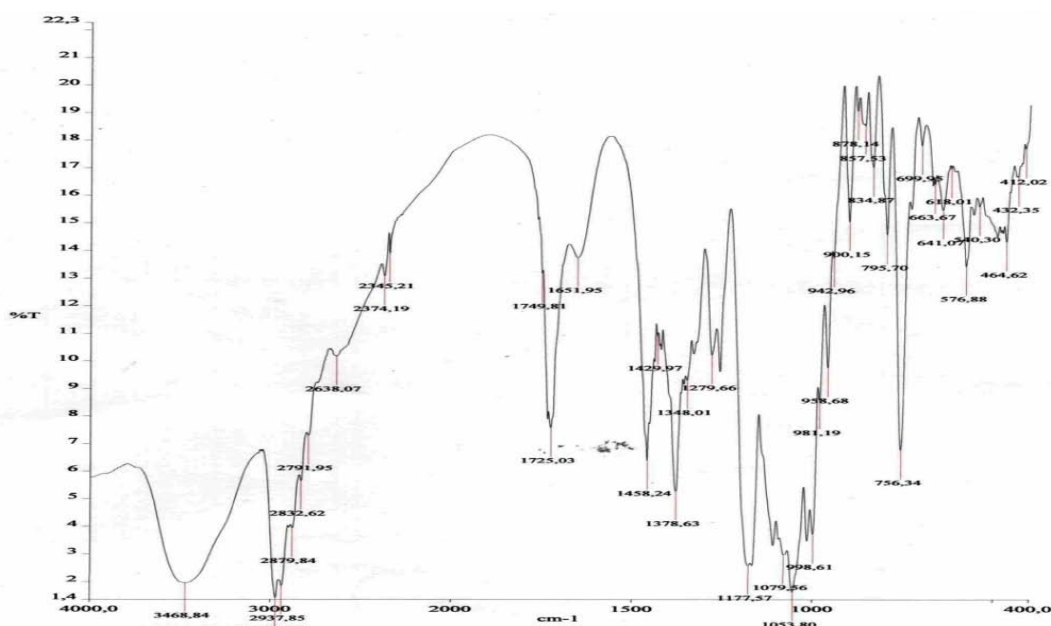


Fig. 5-17 : Chromatogramme représentant résultat d'analyse du principe actif non masqué par l'Infrarouge

Discussion

Les résultats montrent la présence de la vibration de la bande d'alcool O-H à $3468,85 \text{ cm}^{-1}$, la vibration de la bande de nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$ à $2345,21 \text{ cm}^{-1}$, aussi la vibration de la bande de C-H dans carbonyle à $2937,85 \text{ cm}^{-1}$, $28879,84 \text{ cm}^{-1}$, $1378,63 \text{ cm}^{-1}$, $1429,97 \text{ cm}^{-1}$ et à $1458,24 \text{ cm}^{-1}$. Et la vibration de la bande d'acide carboxylique $\text{C}=\text{O}$ à $1725,03 \text{ cm}^{-1}$.

B. Analyse de méthacrylique copolymère par infrarouge

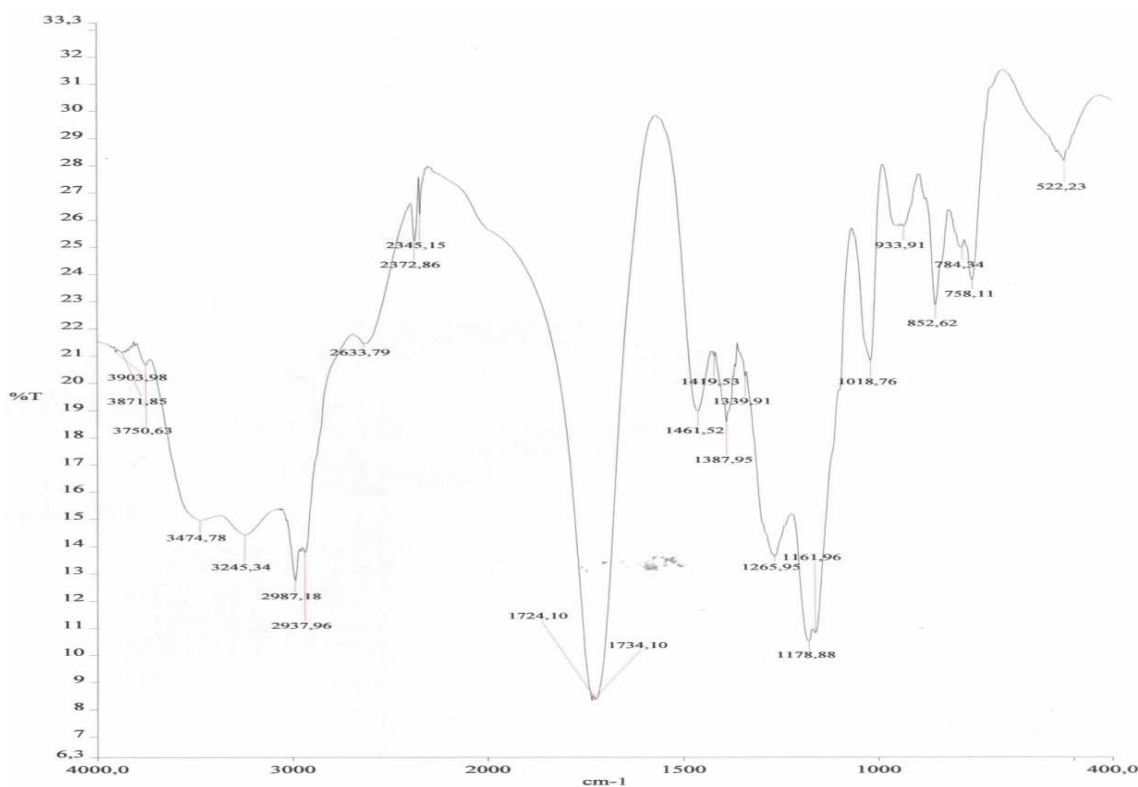


Fig. 5-18 : Chromatogramme représentant résultat d’analyse de copolymère acide méthacrylique par l’Infrarouge

Discussion

La figure montre les caractéristiques bands de la vibration C=O du groupement acide carboxylique à 1724,10 cm^{-1} et à 1734,10 cm^{-1} , une vibration d’ester supplémentaire à 1161,86 – 1178,88 et 1265,95 cm^{-1} , La vibration de la bande d’alcool O-H à 3474,78 cm^{-1} et à 3245,34 cm^{-1} , aussi la vibration de la bande C-H á 1339,91-1387,95-1419,53, 1461,52- 2937,96 et à 2987,18 cm^{-1} .

Résultats d'analyse pour les différents essais de principe actif masqué

Dans ce test nous avons discuté les chromatogrammes des différents essais.

V.3.1) Essais réalisés par la technique de coprécipitation

C. Résultat d'analyse de la formulation 1 par infrarouge

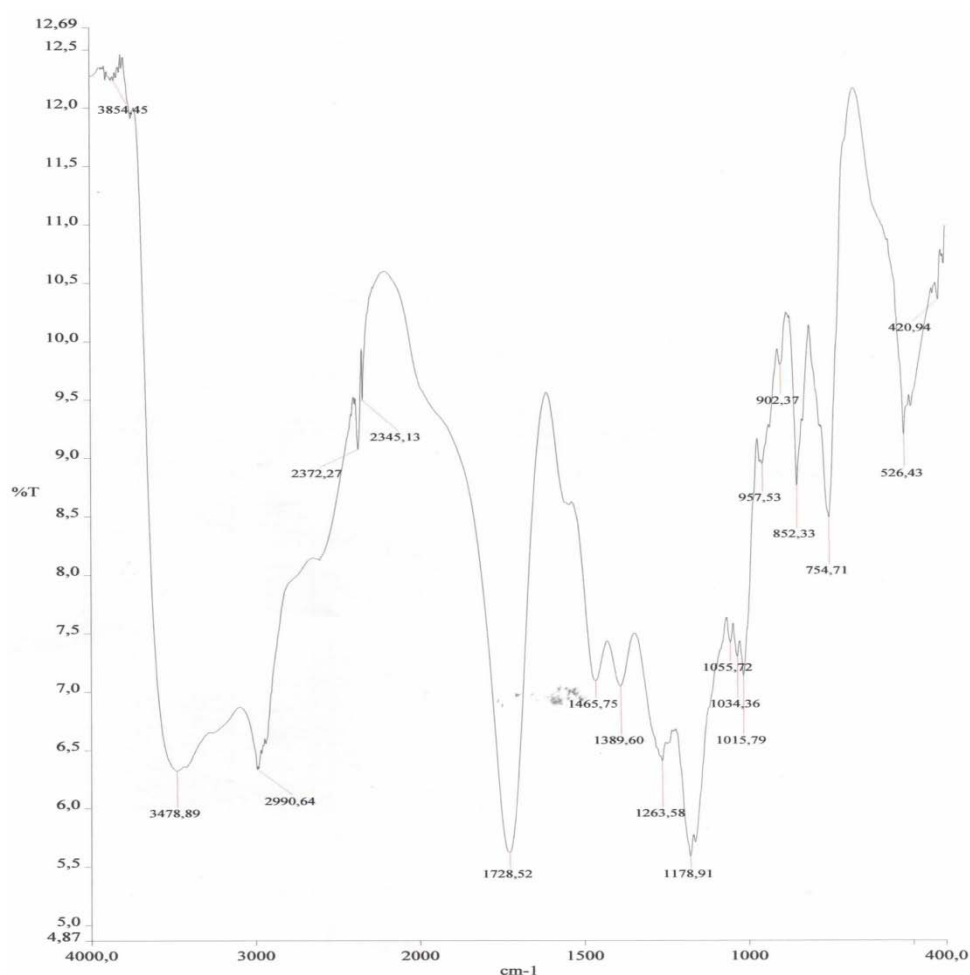


Fig. 5-19 : Chromatogramme représentant Résultat d'analyse de la formulation 1 par infrarouge

Discussion

La figure montre les caractéristiques des bands de la vibration d'alcool O-H à $3478,89 \text{ cm}^{-1}$, la bande du groupement de nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$ à $2245,13 \text{ cm}^{-1}$, on remarque aussi la présence du groupement acide carboxylique; $1728,52 \text{ cm}^{-1}$ et une bande d'ester supplémentaire à $1178,91 \text{ cm}^{-1}$: $\text{C}=\text{O}$, et de la bande de C-H à $2990,64 \text{ cm}^{-1}$.

D. Résultat d'analyse de la formulation 2 par infrarouge

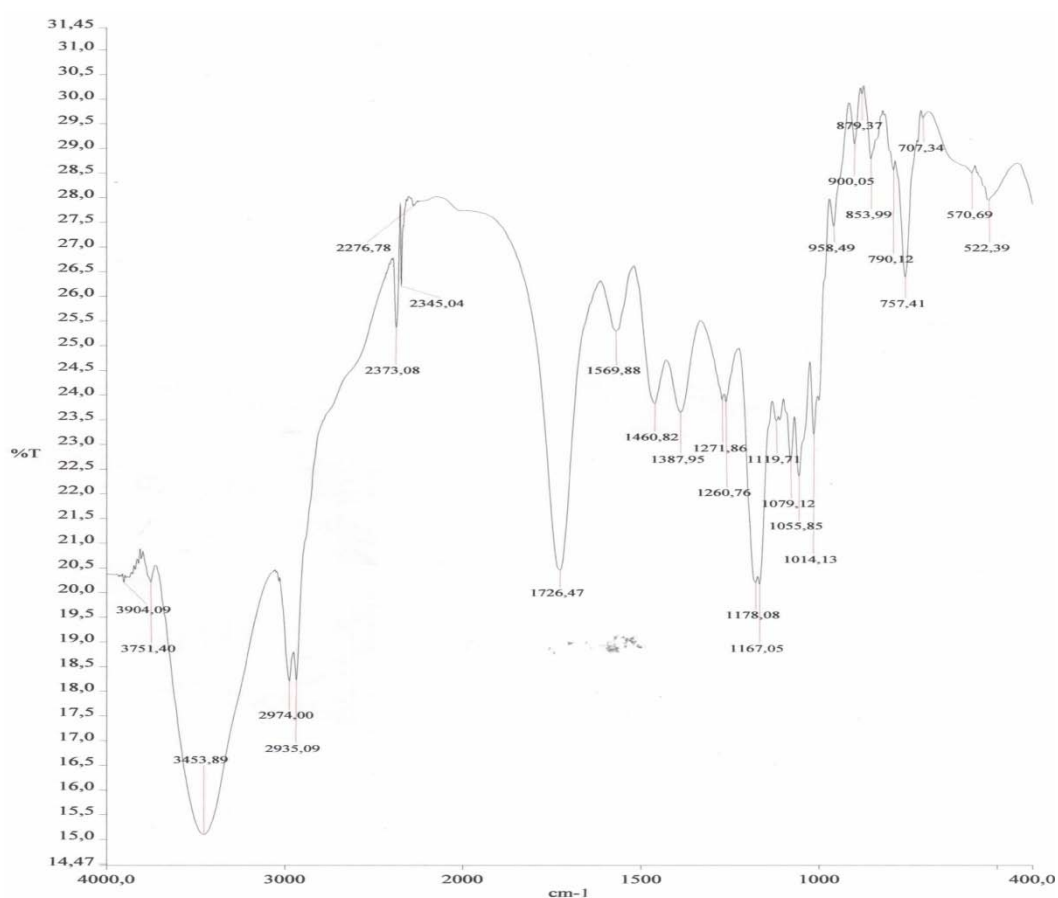


Fig. 5-20 : Chromatogramme représentant Résultat d'analyse de la formulation 2 par infrarouge

Discussion

La figure montre les caractéristiques des bands de la vibration d'alcool OH à $3453,89\text{ cm}^{-1}$, et aussi la vibration C-H dans carbonyle à $2935,09$ et 2974 cm^{-1} . La bande du groupement de nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$ à $2345,04\text{ cm}^{-1}$, on remarque aussi la présence du groupement carboxylique; $1726,47\text{ cm}^{-1}$: $\text{C}=\text{O}$. Une vibration d'ester supplémentaire à $1167,05$, et $1178,08\text{ cm}^{-1}$.

E. Résultat d'analyse de la formulation 3 par infrarouge

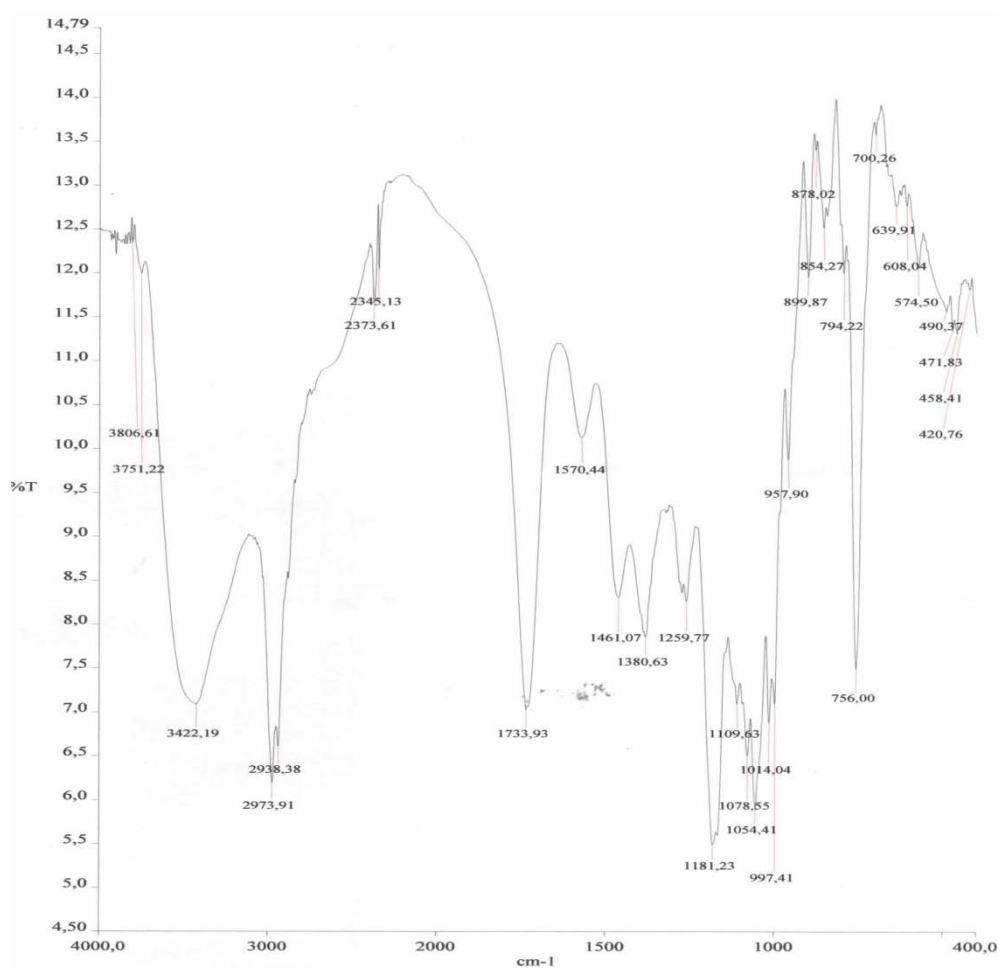


Fig. 5-21 : Chromatogramme représentant le Résultat d'analyse de la formulation 3 par infrarouge

Discussion

La figure montre les caractéristiques bands de la vibration d'alcool OH à $3422,19\text{ cm}^{-1}$, et aussi la vibration C-H dans carbonyle à $2938,38$ et $2973,91\text{ cm}^{-1}$.

La bande du groupement de nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$ à $2345,13\text{ cm}^{-1}$, on remarque aussi la présence du groupement carboxylique; $1733,93\text{ cm}^{-1}$: $\text{C}=\text{O}$. Une vibration d'ester supplémentaire a $1109,63$ - $1181,23\text{ cm}^{-1}$.

F. Résultat d'analyse de la formulation 4 par infrarouge

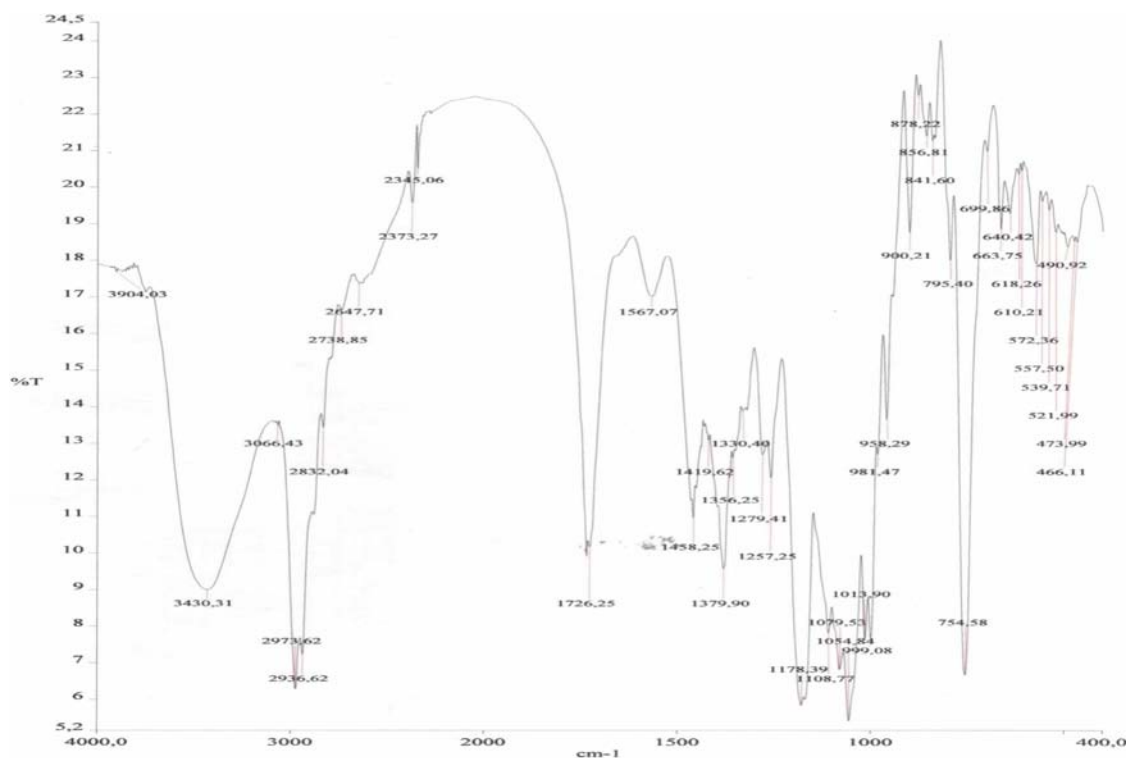


Fig. 5-22 : Chromatogramme représentant le Résultat d'analyse de la formulation 4 par infrarouge

Discussion

La figure montre les caractéristiques des bands de la vibration d'alcool OH à $3430,31 \text{ cm}^{-1}$, et aussi la vibration C-H dans carbonyle à $2973,62-2936,62 \text{ cm}^{-1}$.

La bande du groupement de nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$ à $2345,06 \text{ cm}^{-1}$, on remarque aussi la présence du groupement carboxylique; $1726,25 \text{ cm}^{-1}$: $\text{C}=\text{O}$. Une vibration d'ester supplémentaire a $1108,77-1178,39 \text{ cm}^{-1}$.

Conclusion

D'après les résultats obtenus de spectrophotométrie infrarouge pour le masquage du gout par la technique de co-précipitation on constate que le spectre caractéristique du PA ne change pas après le procédé d'enrobage c'est-à-dire les groupements repérés pour le principe actif (la bande d'alcool C-H, la vibration C-H dans carbonyle, la bande de nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$, le groupement carboxylique $\text{C}=\text{O}$, et la vibration d'ester supplémentaire) sont aussi retrouvés dans les essais masqués se qui prouve que la structure du principe actif ne subit pas de modification.

V.3.2) Essais réalisés par la technique de granulation par voie humide

a) Analyse de l'hydroxypropylméthylecellulose (HPMC) par infrarouge

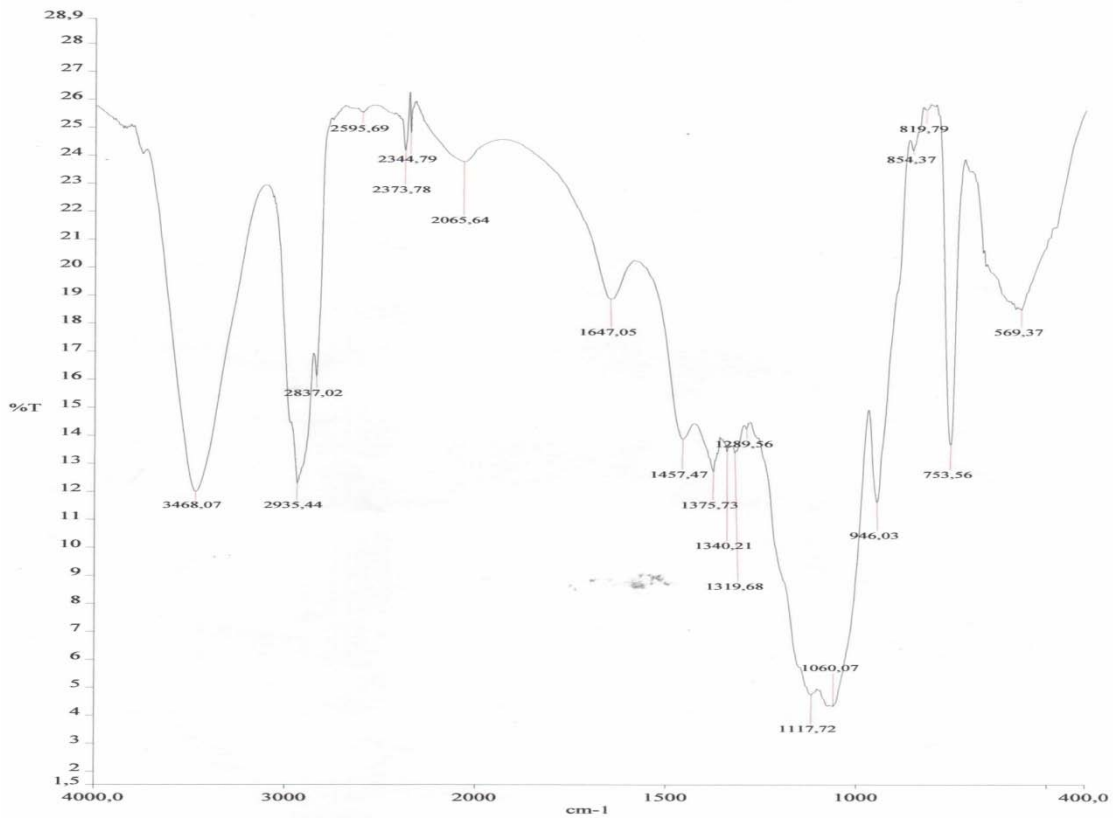


Fig. 5-23 : Chromatogramme représentant résultat d'analyse de l'HPMC (hydroxypropylméthylecellulose) par infrarouge

Discussion

La figure montre les caractéristiques des bands de la vibration d'alcool OH à $3468,07\text{ cm}^{-1}$, et aussi la vibration C-H dans carbonyle à $2935,44\text{ cm}^{-1}$. Une apparition du groupement de nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$ à $2344,79\text{ cm}^{-1}$. Le groupement d'ester supplémentaire à $1117,72\text{ cm}^{-1}$.

b) Analyse de la Gomme Xanthane par infrarouge

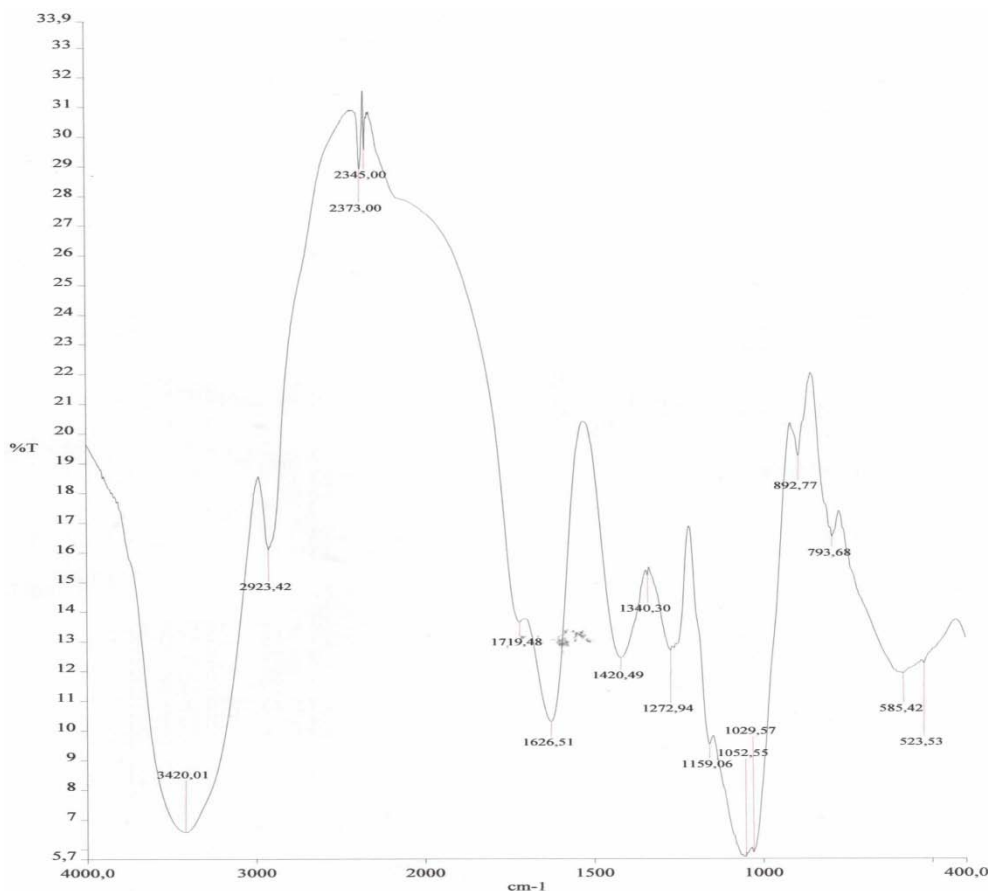


Fig. 5-24 : Chromatogramme représentant le résultat d’analyse de la Gomme Xanthane par l’Infrarouge

Discussion

La figure montre les caractéristiques des bandes de la vibration d’alcool OH à 3420,01 cm⁻¹, et aussi la vibration C-H dans carbonyle à 2923,42 cm⁻¹.

Une apparition du groupement de nitrile C≡N à 2345 cm⁻¹, on remarque aussi la présence du groupement carboxylique; 1719,48 cm⁻¹ : C=O et du groupe ester supplémentaire à 1159,06cm⁻¹.

c) Analyse de l'Aerosile par infrarouge

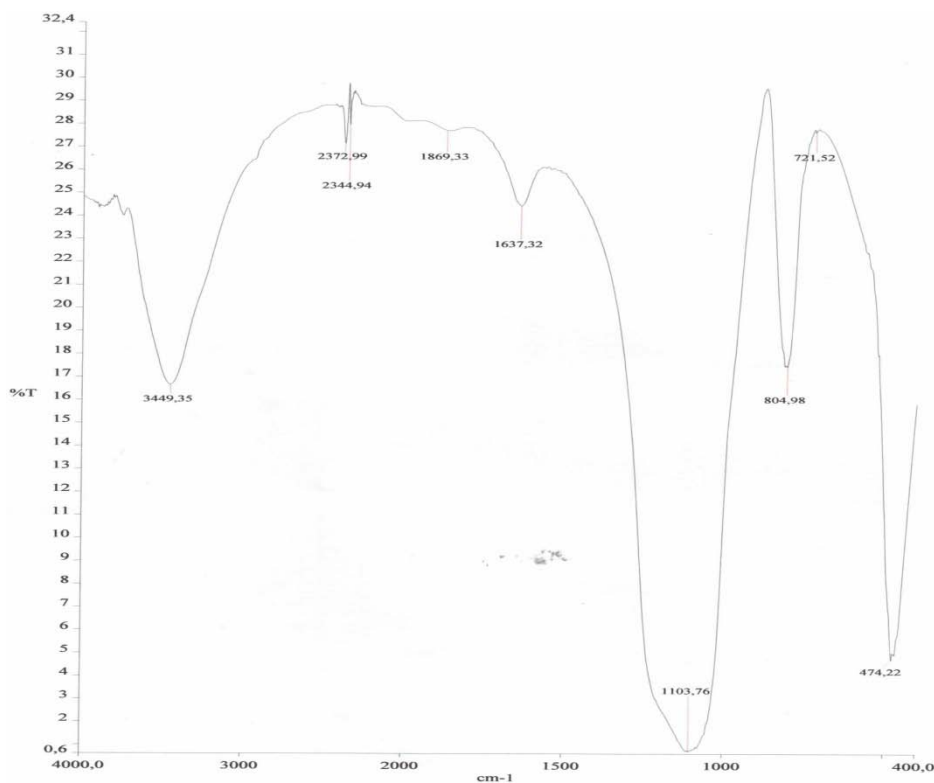


Fig. 5-25 : Chromatogramme représentant le résultat d'analyse de l'Aerosile par l'Infrarouge

Discussion

La figure montre les caractéristiques des bands de la vibration d'alcool OH à $3449,35\text{ cm}^{-1}$, et aussi l'absence de la vibration C-H dans carbonyle.

Une apparition du groupement de nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$ à $2344,94\text{ cm}^{-1}$. On remarque aussi l'absence du groupement d'acide carboxylique.

d) Résultat d'analyse de la formulation 5 par infrarouge

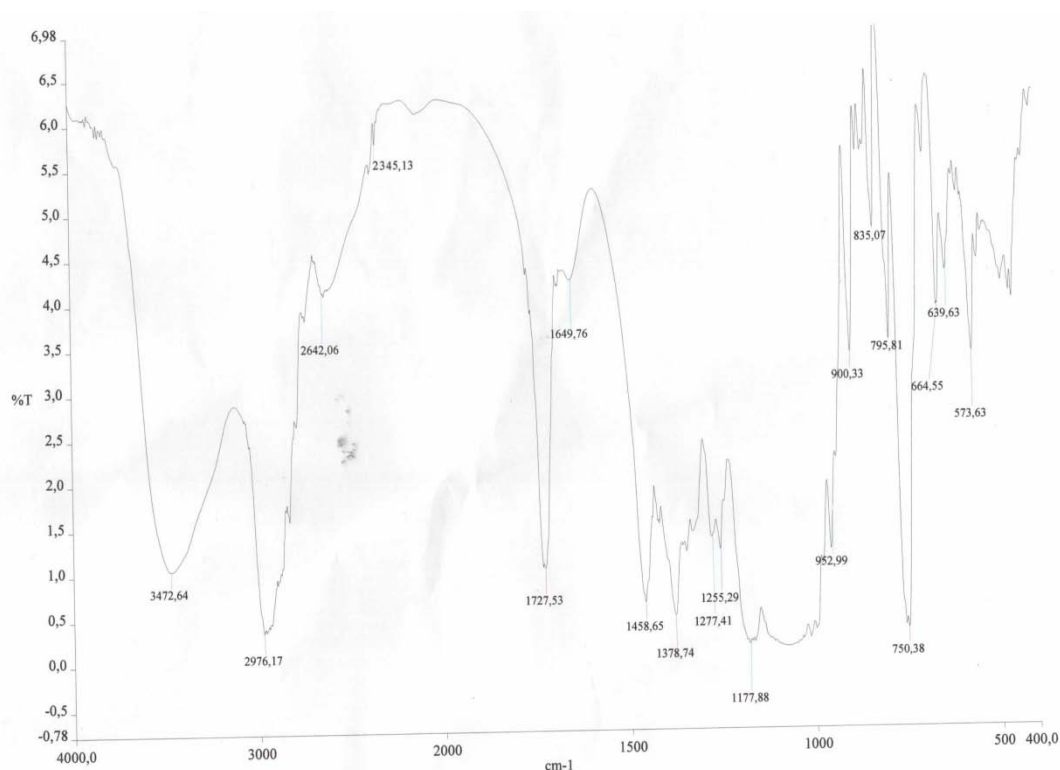


Fig. 5-26 : Chromatogramme représentant le résultat d'analyse infrarouge de la formulation 5 par infrarouge

Discussion

La figure montre les caractéristiques des bands de la vibration d'alcool OH à $3472,64 \text{ cm}^{-1}$, et aussi la vibration C-H dans carbonyle à $2976,17 \text{ cm}^{-1}$.

Une apparition du groupement de nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$ à $2345,17 \text{ cm}^{-1}$, on remarque aussi la présence du groupement carboxylique; $1727,23 \text{ cm}^{-1}$: $\text{C}=\text{O}$ et du groupe ester supplémentaire à $1177,68 \text{ cm}^{-1}$.

e) Résultat d'analyse de la formulation 6 par infrarouge

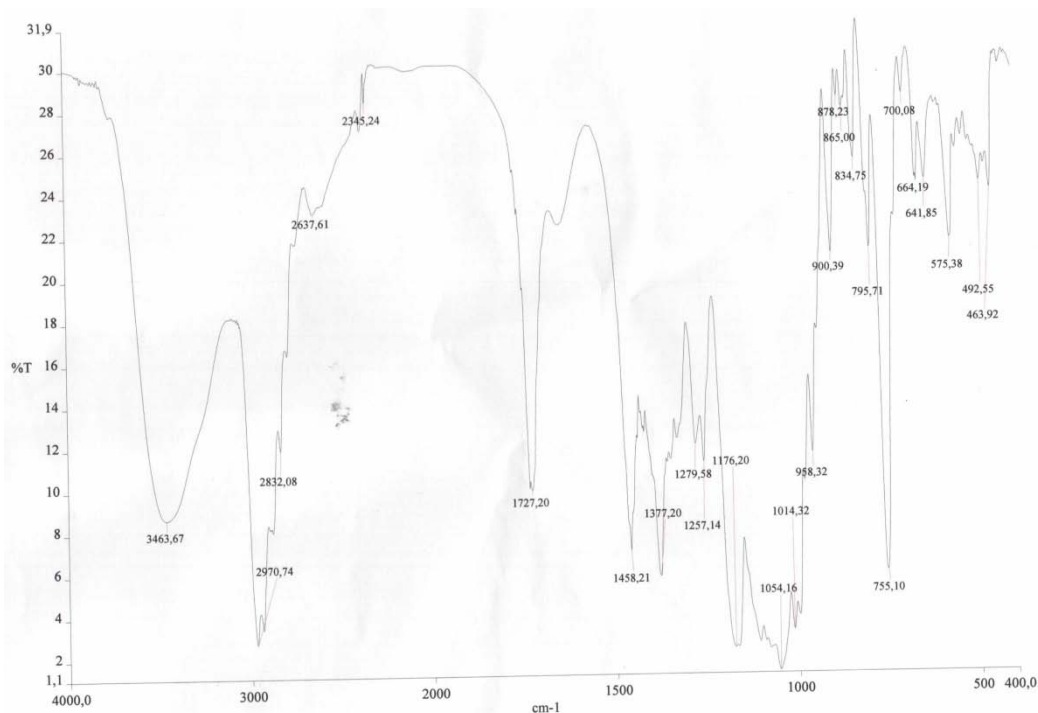


Fig. 5-27 : Chromatogramme représentant le résultat d'analyse infrarouge de la formulation 6 par infrarouge

Discussion

La figure montre les caractéristiques des bands de la vibration d'alcool OH à $3463,67\text{ cm}^{-1}$, et aussi la vibration C-H dans carbonyle à $2970,74\text{ cm}^{-1}$.

Une apparition du groupement de nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$ à $2345,24\text{ cm}^{-1}$, on remarque aussi la présence du groupe carboxylique; $1727,20\text{ cm}^{-1}$: $\text{C}=\text{O}$ et du groupe ester supplémentaire à $1176,20\text{ cm}^{-1}$.

f) Résultat d'analyse de la formulation 7 par infrarouge

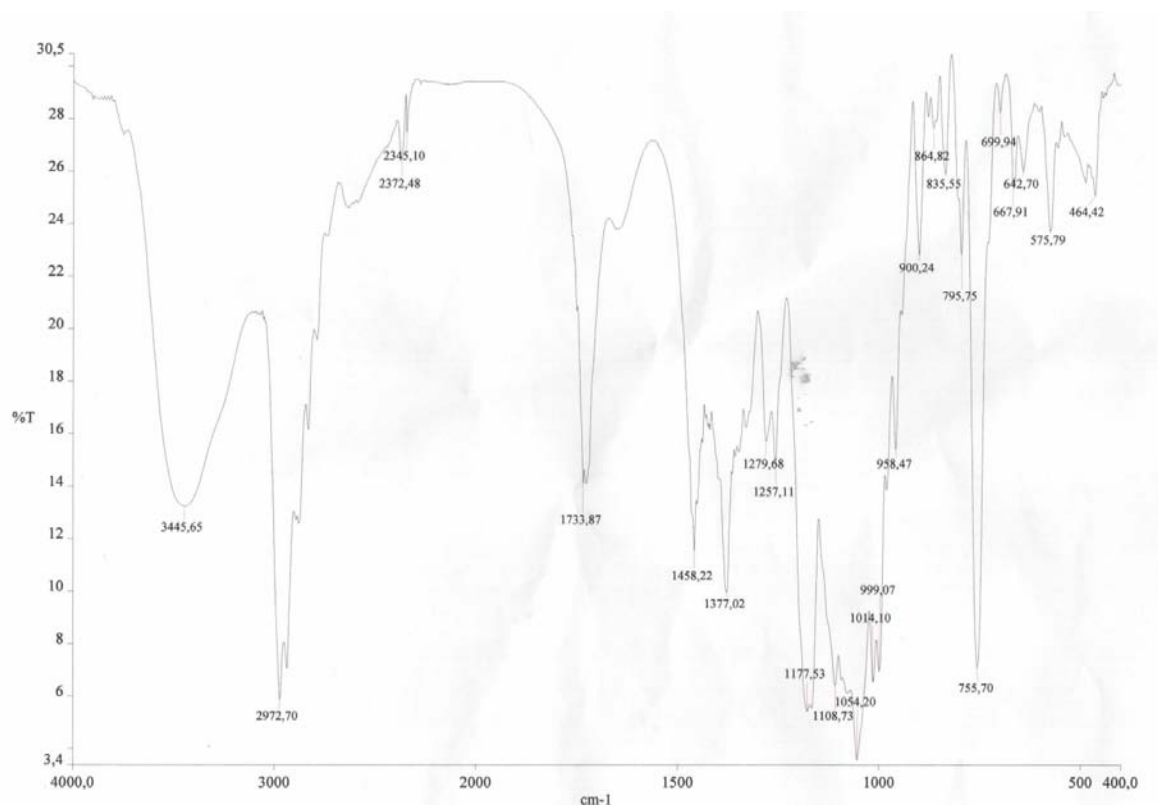


Fig. 5-28 : Chromatogramme représentant le résultat d'analyse infrarouge de la formulation 7 par infrarouge

Discussion

La figure montre les caractéristiques des bands de la vibration d'alcool OH à $3445,65\text{ cm}^{-1}$, et aussi la vibration C-H dans carbonyle à $2972,70\text{ cm}^{-1}$.

Une apparition du groupement de nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$ à $2345,10\text{ cm}^{-1}$, on remarque aussi la présence du groupement carboxylique; $1733,87\text{ cm}^{-1}$: $\text{C}=\text{O}$ et du groupement ester supplémentaire à $1177,53\text{ cm}^{-1}$.

Conclusion

A la lumière des spectres infrarouges caractéristiques des différentes formulations on remarque que le principe actif garde les groupement fonctionnelles caractéristiques (la bande d'alcool C-H, la vibration C-H dans carbonyle, la bande de nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$, le groupement carboxylique $\text{C}=\text{O}$, et la vibration d'ester supplémentaire) ce qui nous montre que ce procédé n'a pas modifié la structure du principe actif néanmoins une étude de stabilité est nécessaire pour confirmer ces résultats.

V.4) Résultats obtenus pour le test de dissolution

Les conditions chromatographiques sont les suivant :

Conditions opératoires :

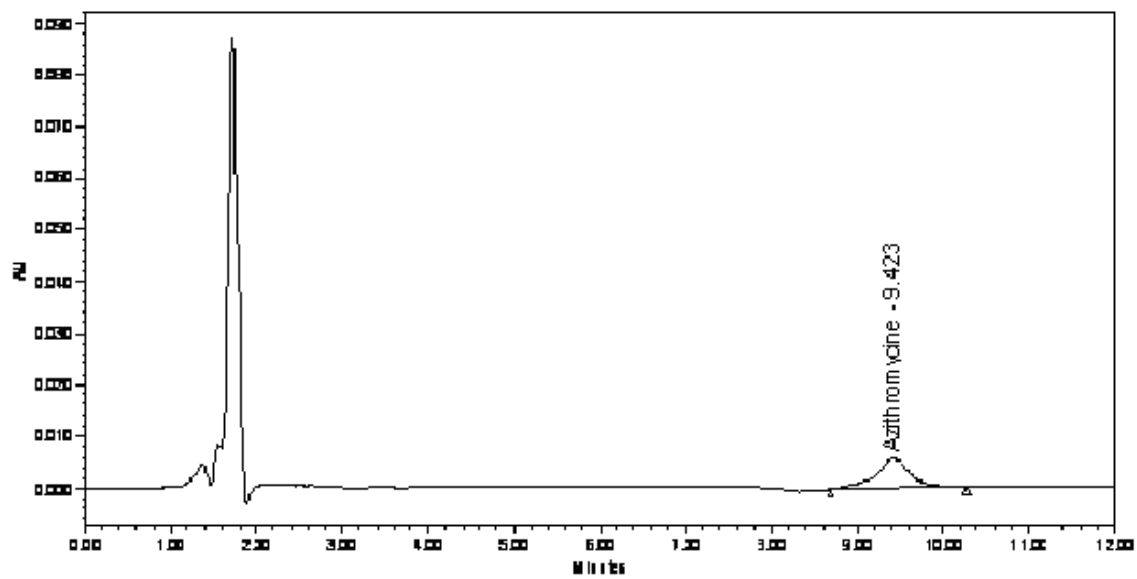
Longueur d'onde $\lambda = 215 \text{ nm}$

Colonne : L1 Hypersil

Débit : 1,5 ml/min

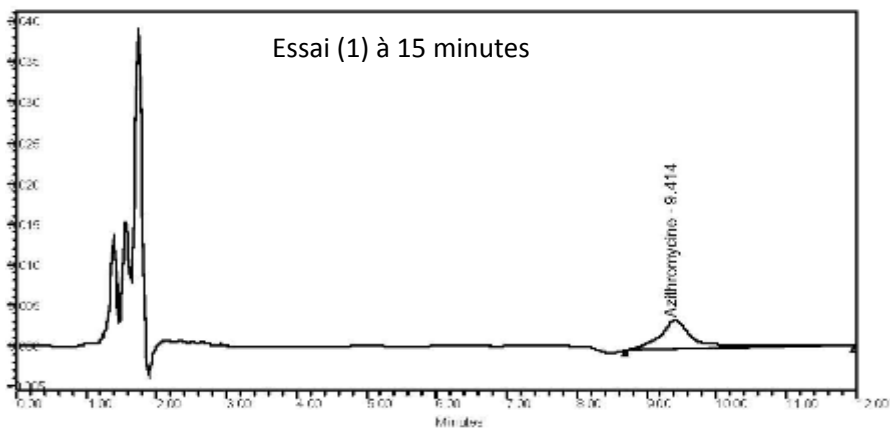
Volume á injecté : 20 μ l

Température : 60°C

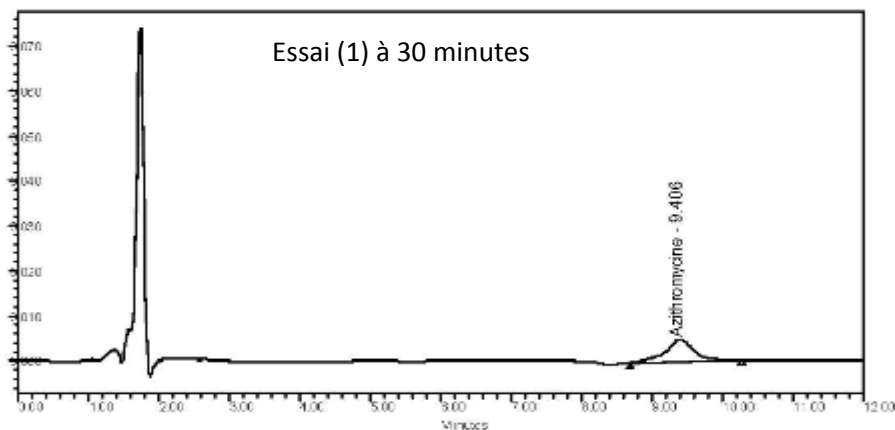


	Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1	Azithromycine	9.423	165291	100.00	5317

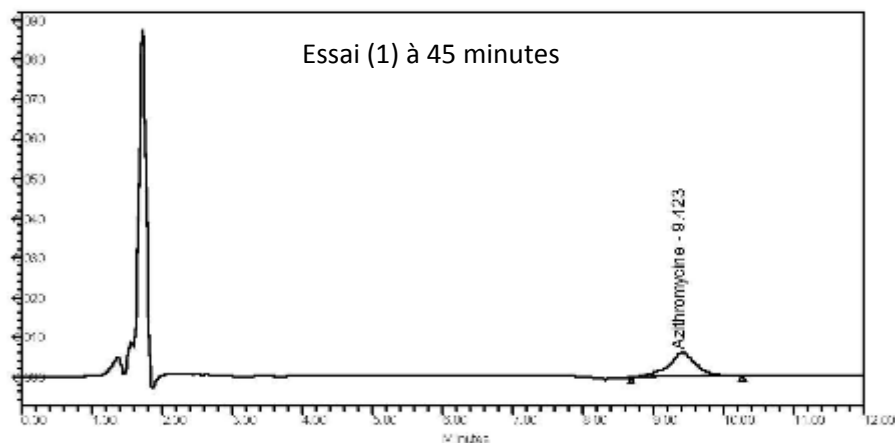
Fig. 5-29 : Chromatogramme représentant le dosage par HPLC d'étalon



PeakName	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.414	134437	100.00	3620



PeakName	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.406	137275	100.00	4913



Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.423	165291	100.00	5917

Fig. 5-30 : Chromatogramme représentant le dosage par HPLC de l'essai (1) au bout des 45 minutes de dissolution

Résultats et discussion

Le tableau suivant représente les résultats de dosage biopharmaceutique de la libération de principe actif au niveau de dissolu-test pendant les 45 minutes.

Selon la formule de calcul (IV-1) on déduit les pourcentages suivants :

T (min)	Dosage %						
	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 4	Essai 5	Essai 6	Essai 7
0	0	0	0	0	0	0	0
15	53%	66%	72%	69%	71%	80%	75%
30	60%	81%	80%	78%	84%	87%	85%
45	61%	82%	82%	82%	89%	88%	86%

Tableau V.12: Résultats de Test de dissolution des différentes formulations

Les cinétiques de dissolution des formulations obtenues par la technique de coprecipitation sont représentées dans le graphe ci-dessous :

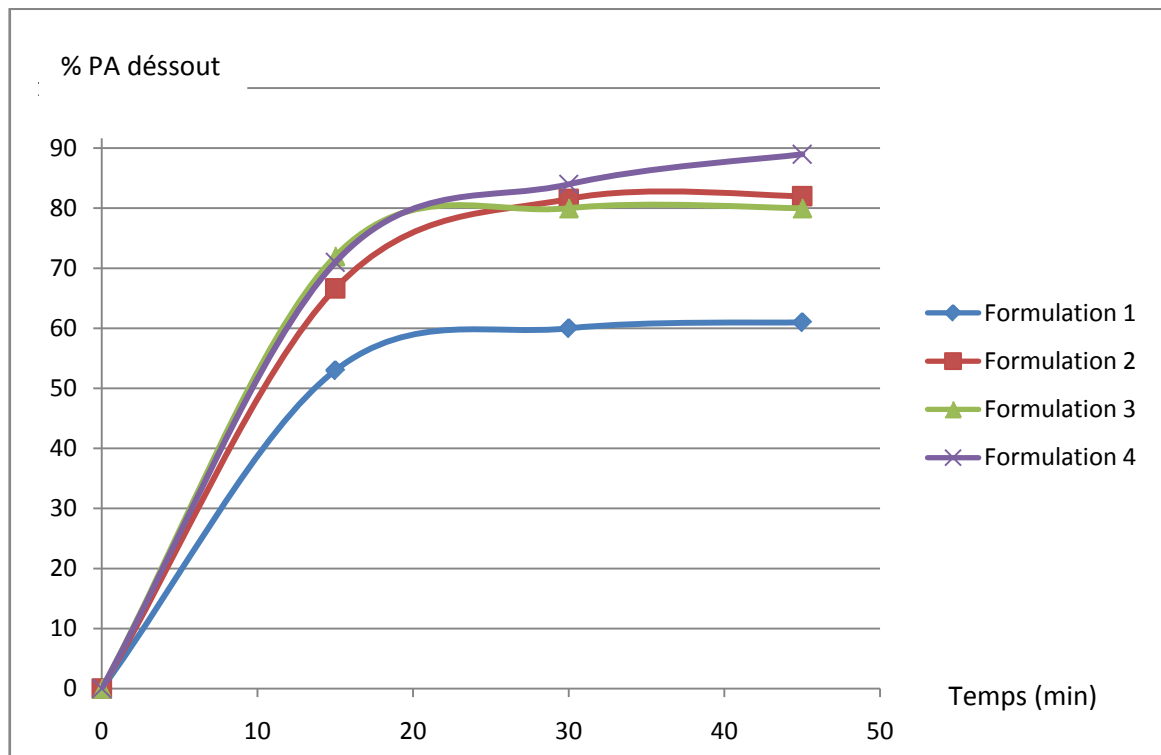


Fig. 5-31 : La cinétique de dissolution des formulations obtenues par la technique de coprecipitation

Les cinétiques de dissolution des formulations obtenues par la technique de granulation par voie humide sont représentées dans le graphe ci-dessous :

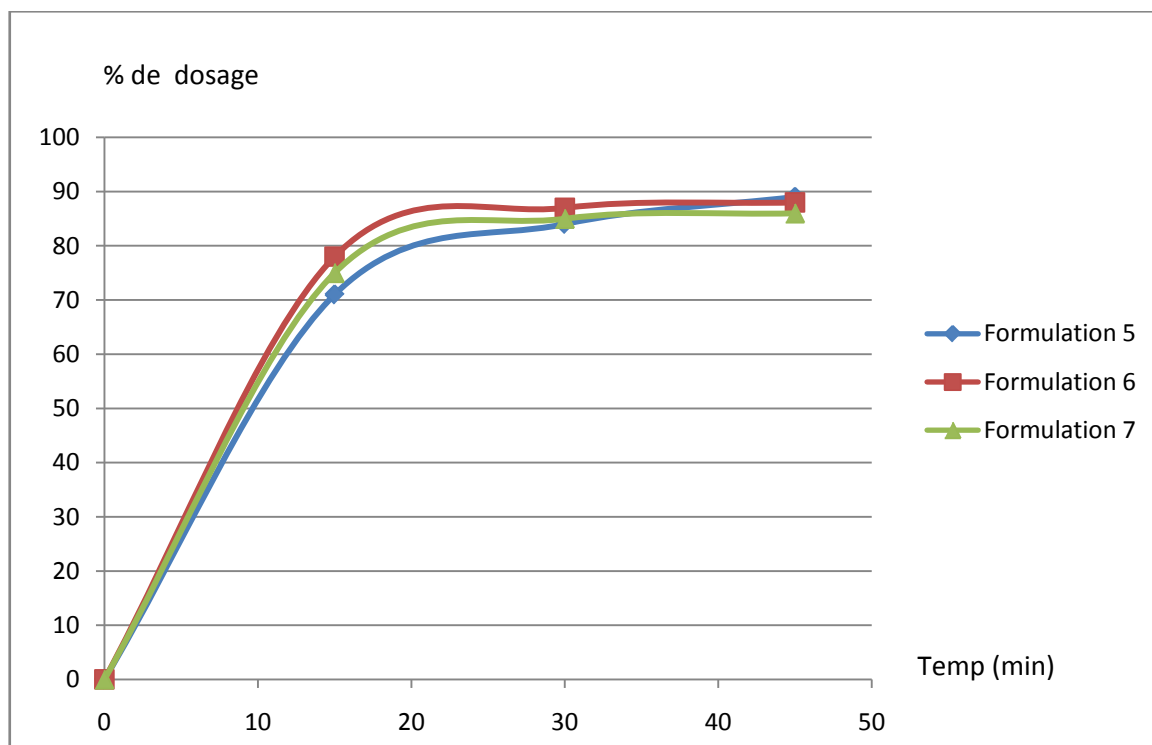


Fig. 5-32 : La cinétique de dissolution des formulations obtenue par la technique de granulation par voie humide

Discussion

Au vue des profils de dissolution on peut tirer les constatations suivantes :

- Il s'agit d'un profile de libération caractéristique à une forme à libération conventionnelle et non pas prolongée puisque une quantité supérieur à 80% de principe actif est libéré au bout de 45 mn ce qui définit une forme à libération conventionnelle; et ce pour les deux techniques de formulation réalisés ; néanmoins pour l'essai (1) nous constatons un faible pourcentage de dissolution de 61% ce résultats doit être confirmé une deuxième fois.

Les conditions du test de dissolution et les conditions chromatographiques peuvent être utilisé comme conditions pour le dosage en routine, reste de procéder à la validation de ces conditions.

V.5) Test du goût du principe actif masqué

On a réalisé le test du goût chez des volontaires sains au nombre de 10 personnes pour apprécier le goût de notre poudre masquée une fois reconstituée, de toutes les formulations à base de principe actif masqué et les résultats sont représentés dans l'histogramme ci-dessous :

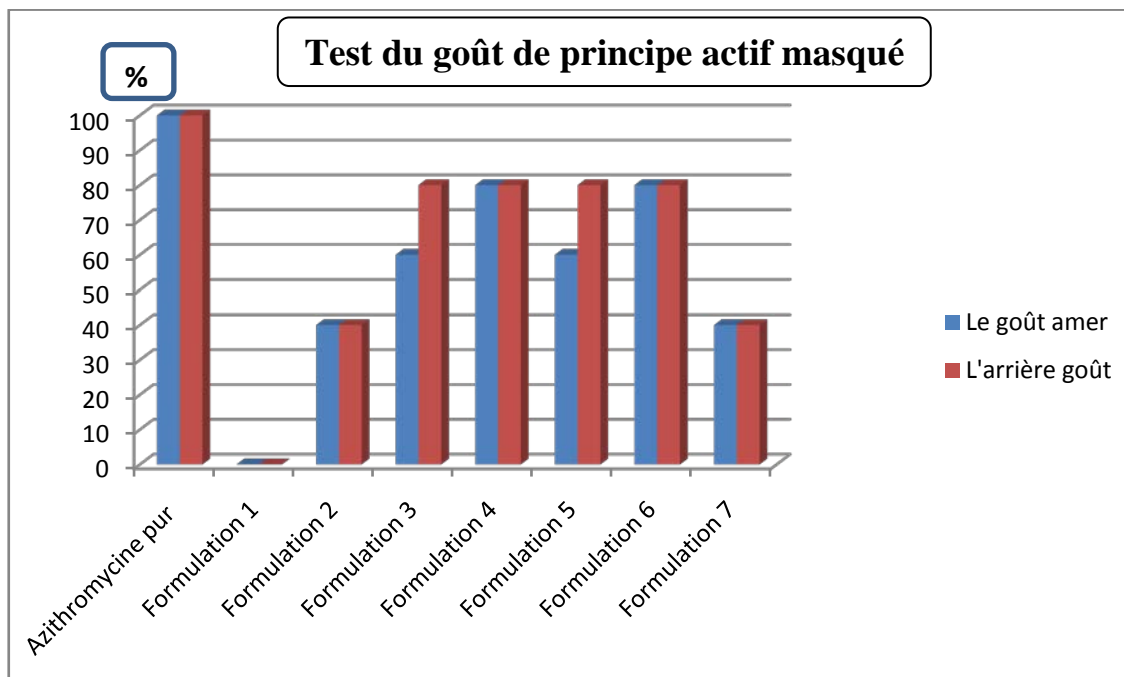


Fig. 5-33 : Histogramme des Résultats de test du goût sur le produit à goût masqué

V.5.1) Essais réalisés par la technique de coprécipitation

Discussion

Dans la formulation (1) on remarque l'absence du goût amer et de l'arrière goût et cela est dû à la forte proportion de l'acide méthacrylique employé dans cette formulation ;

Dans la formulation (2) on remarque une faible perception de l'amertume et de l'arrière goût amer;

Dans la formulation (3) on remarque une forte perception de l'amertume et un arrière goût amer très fort qui persiste plusieurs minutes après avoir avalé ce produit ;

Dans la formulation (4) on remarque une très forte perception de l'amertume et de l'arrière goût amer et qui persiste plusieurs minutes après avoir avalé ce produit.

D'après les résultats obtenue on remarque qu' à chaque fois qu'on augmente la quantité de principe actif et on diminue la quantité de l'acide méthacrylique néanmoins l'amertume sera importante et un arrière goût amer très fort est ressenti et qui persiste plusieurs minutes après avoir avalé ces produits.

V.5.2) Essais réalisés par la technique de granulation par voie humide

Pour la formulation (7) (PA+ HPMC+Gomme Xanthane) on remarque une faible perception de la l'amertume et de l'arrière goût amer.

Dans la formulation (6) (PA+ Gomme Xanthane) on remarque une très forte perception de l'amertume et de l'arrière goût amer et qui persiste plusieurs minutes après avoir avalé ce produit.

Dans la formulation (5) (PA+HPMC) on remarque une forte perception de l'amertume et un arrière goût amer très fort qui persiste plusieurs minutes après avoir avalé ce produit.

Conclusion Générale

Conclusion générale

Notre projet de fin d'étude, s'intègre dans la problématique des nouveaux projets de développement pharmaceutique d'un médicament générique appartenant à la filiale ANTIBIOTICAL du groupe pharmaceutique SAIDAL.

L'objectif de notre travail est de réaliser une formulation d'une suspension pharmaceutique à goût masqué à base d'un antibiotique appartenant à la famille des macrolides destiné à l'usage pédiatrique.

En effet les antibiotiques, largement employés en pédiatrie pour le traitement des maladies infectieuses très répandues chez les enfants, présentent souvent un goût très amer non accepté par cette population d'où l'intérêt de procéder au masquage de ces principes actifs. A cet effet nous avons procédé à deux types d'essai :

- Masquage du goût par la technique de coprécipitation en milieu organique par un (Acide méthacrylique copolymère "Methacrylic Acid - Ethyl Acrylate Copolymer")
- Masquage du goût par la technique de granulation par voie humide moyennant de deux polymères hydrophile : HPMC (hydroxypropylmethylcellulose) et la Gomme Xanthane (carboxymethylcellulose).

La caractérisation des propriétés pharmaco-techniques du grain obtenu tel que l'analyse granulométrique, tassement ont montré une poudre qui a une répartition granulométrique favorable à un remplissage unitaire de dose et ça pour les différents essais réalisés par les deux techniques de formulations.

L'analyse par FT-IR des essais obtenus par les deux techniques de masquage du goût (la coprecipitation et la granulation par voie humide) a montré que le spectre caractéristique du PA ne change pas après le procédé d'enrobage c'est-à-dire les groupements repérés pour le principe actif (la bande d'alcool C-H, la vibration C-H dans carbonyle, la bande de nitrile C≡N, le groupement carboxylique C=O, et la vibration d'ester supplémentaire) sont aussi retrouvés dans les essais masqués ce qui prouve que la structure du principe actif ne subit pas de modification.

Conclusion générale

Quand aux profils de dissolution obtenus suite à l'analyse par HPLC, nous concluons que ces derniers ont une caractéristique relative à une forme à libération conventionnelle et non pas prolongée puisque une quantité supérieure à 80% de principe actif est libéré au bout de 45 mn ce qui définit une forme à libération conventionnelle et ça pour les différents essais réalisés par les deux techniques de formulations.

Le test du goût réalisé sur les essais obtenus en utilisant la technique de masquage par coprecipitation a montré qu'à chaque fois qu'on augmente la quantité de principe actif et on diminue la quantité de l'acide méthacrylique néanmoins l'amertume sera importante et un arrière goût qui est ressentie et qui persiste plusieurs minutes après avoir avalé ces produits.

Pour la deuxième technique de masquage du goût (granulation par voie humide) on remarque la présence de l'amertume et un arrière gout amer très fort qui persiste plusieurs minutes après avoir avalé ces produits est ce la dans les formulations 5 et 6. Mais dans la formulation 7 on constate qu'il ya une faible perception de l'amertume et de l'arrière goût amer.

En comparaison entre les formulations et produit de référence on constate que Les meilleures formulations sont (1 et 7) puisque dans la formulation 1 on remarque que le goût amère été bien caché, et dans la formulation (7) a un faible goût amer, et une forme à libération conventionnelle, néanmoins il faut améliorer le pourcentage de l'essai (1) par la diminution de l'acide méthacrylique tout en gardant un goût acceptable.

Références Bibliographiques

Références Bibliographique

Références Bibliographique

- [1] **FLAMENT Marie-Pierre**, « DEVELOPPEMENT ET EVALUATION DE MEDICAMENTS A USAGE PEDIATRIQUE Masquage de goût du principe actif et fabrication de mini granules à désintégration rapide » 2012.
- [2] **D. Malgorzata SMOLA**, « Contribution à l'étude de la formulation et de l'analyse physicochimique de formulations pédiatriques microémulsionnées » 2008.
- [3] **M.MOULIN et A. COQUEREL** <<Pharmacologie, connaissance et pratique >> MAISON, 2 Edition Paris 1989-2002.
- [4] **J-M. AIACHE et S. AIACHE, RRENOUX** (Masson) « initiation a la connaissance du médicament » 3 Edition page 60,63.
- [5] **P. Wehrlé**, Pharmacie galénique : Formulation et technologie pharmaceutique, Éditions Maloine, 1e édition, 2007.
- [6] **David JONES**, Pharmaceutics dosage form and design, Pharmaceutical Press, 2008 – 286 pages.
- [7] **D.Lotfi AHJYAGE**, « L'ANTIBIOTHERAPIE PEDIATRIQUE » Soutenu le 3 Juillet 1998.
- [8] **D. Melle BELLANGER Hélène**, « ÉTUDE DES PRESCRIPTIONS D'ANTIBIOTIQUES POUR INFECTIONS RESPIRATOIRES AIGUES DANS LES ORDONNANCES DE SORTIE AUX URGENCES PEDIATRIQUES » 2010.
- [9] **D. MOHAMMEDI**, « Classification et mode d'action des antibiotiques » 2012.
- [10] **D. J. Turret**, l'azithromycine un antibiotique à part; Annales de Biologie Clinique. Volume 66, Numéro 3, 301-23, Mai-Juin 2008,

Références Bibliographique

- [11] **D. J. Touret**, l'azithromycine un antibiotique à part; Annales de Biologie Clinique. Volume 66, Numéro 3, 301-23, Mai-Juin 2008.
- [12] **Philippe Ovetchkine, Michael J Rieder**, L'utilisation de l'azithromycine en pédiatrie : un aperçu pratique, Paediatr Child Health 2013.
- [13] **Vishnu Murthy Vummaneni and Dheeraj Nagpal**. Taste masking Technologies: An Overview & recent updates. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences, Volume 3, Issue 2, p.15 (2012).
- [14] **Dali Shukla, Rahul Tripathi, Brahmeshwar Mishra**, Taste masking in oral drug delivery systems: A technological update, The Pharmstudent - An Official Journal of Pharmaceutical Society, Volume XXV - Silver Jubilee Issue. Page 1-100. 2010.
- [15] **Mukesh Kumar Sikandar, Rishabha Malviya and Pramod Kumar Sharma**, Taste Masking: an Important Pharmaceutical Technology for the Improvement of Organoleptic Property of Pharmaceutical Active Agents, European Journal of Biological Sciences (EJBS), Volume 3 Number 3, 2011.
- [16] **Roger E. Stier**, Masking Bitter Taste of Pharmaceutical Actives, US Patent No. 6,303,372B1. May 27, 2005.
- [17] **Joël RICHARD, Jean-Pierre BENOÎT Marie-Claire VENIER-JULIENNE**, "Principes de formulation /Microencapsulation", Editions T.I., 2013.
- [18] **A. LONJON**, Polymères et sélection de leur revêtement, **International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences**, p 199-204, 2013.
- [19] **Société HIKMA**, La notice de Zomax® suspension buvable 200mg/5ml, 2011.
- [20] **SAIDAL**, le dossier interne du groupe Sidal sur l'azithromycine., 2010.

Références Bibliographique

- [21] **DEQM (Direction Européenne de La Qualité du Médicament et soins de santé)**, Définition de l'azithromycine, Pharmacopée Européenne. Manographe officiel, 6eme edition, 2008.
- [22] **Raymond C Rowe, Paul J Shesky and Marian E Quinn**, Handbook of pharmaceutical excipients - 6ème Ed, 2009.
- [23] **Graham Cole**, Pharmaceutical Coating Technology, **Editeur** : Taylor and Francis CRC ebook account; 1ere **Édition**, 2007,
- [24] **ARABS WELL**, U S P 30-NF 25, "The official compendia of standards", (Unite State Pharmacopoeia), 2007.
- [25] **M. Ouazib Farid**, «Étude de la compatibilité de mélanges de polymères à base de dextran et de poly(vinylpyrrolidone). Application dans le domaine pharmaceutique», Thèse de Magistère Chimie macromoléculaire, Université de Bab Ezzouar, Algérie.
- [26] **H. H. Hausner**. Int. J. Powder Metall., 1967; 3, 7.
- [27] **Fuad Al-Rimawi and Maher Kharoaf**, **Analysis of Azithromycin and Its Related Compounds by RP-HPLC with UV Detection**, Faculty of Science and Technology, Al-Quds University, P.O. Box 20002, East Jerusalem and Jerusalem Pharmaceuticals Company, Ramallah, Palestine, 2010.
- [28] **Saba H. Jaber, Zainab T.Salih, Hiba M. Salmo**, **Formulation of Azithromycin Suspension as an Oral Dosage Form**, **Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences** - Baghdad University, **Pages**: 61-69, Vol.21(1) 2012.
- [29] **D. BEN ALI Mohamed**, «Prédiction des interactions substrat/liant lors de la granulation : Etude expérimentale dans un mélangeur a fort taux de cisaillement – Approches thermodynamiques par simulation moléculaire » 2006.

Annexes

Annexes 1 : Analyse Granulométrique

- **Annexes 1 : Analyse granulométrique**

Test de tassement :

Dans l'éprouvette graduée sèche de 250 ml, on introduit une prise d'essai de 100g.
Fixer l'éprouvette sur un support, lire le volume apparent non tassé V_0 .
Faire subir 10, 50, 1250 chutes et lire les volumes correspondants V_{10} , V_{500} et V_{1250}

Volume apparents :

- Volume apparent avant tassement ou volume vrac V_0
- Volume apparent après tassement ou volume tassé V_{1250}

Aptitude au tassement :

Différence : $V_{10} - V_{500}$ (ml)

Masse volumiques apparentes :

Sont données par les expressions suivantes :

- Masse volumique apparente avant tassement ou masse volumique vrac : m/V_0 (g/ml)

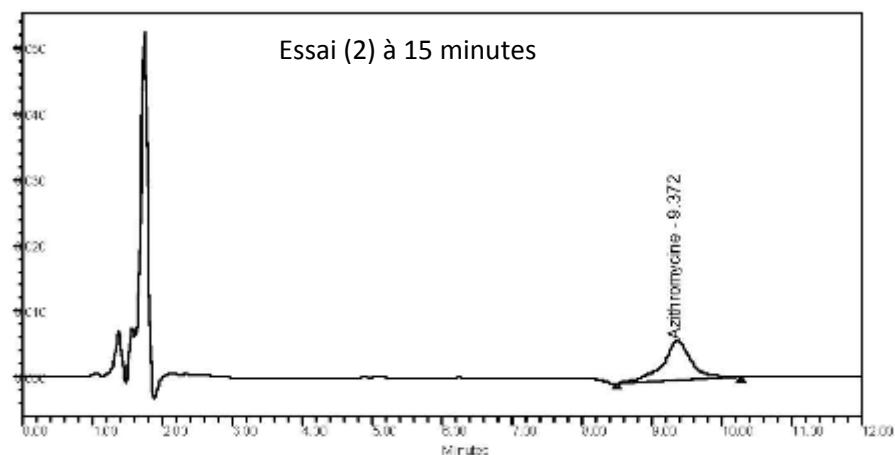
Aptitude à l'écoulement des poudres :

L'utilisation très répandue des poudres dans l'industrie pharmaceutique a conduit au développement d'une grande diversité de méthodes visant à caractériser leur aptitude à l'écoulement puisque ce dernier conditionne la régularité des chambres de compression donc du poids des comprimés et l'uniformité de leur dosage

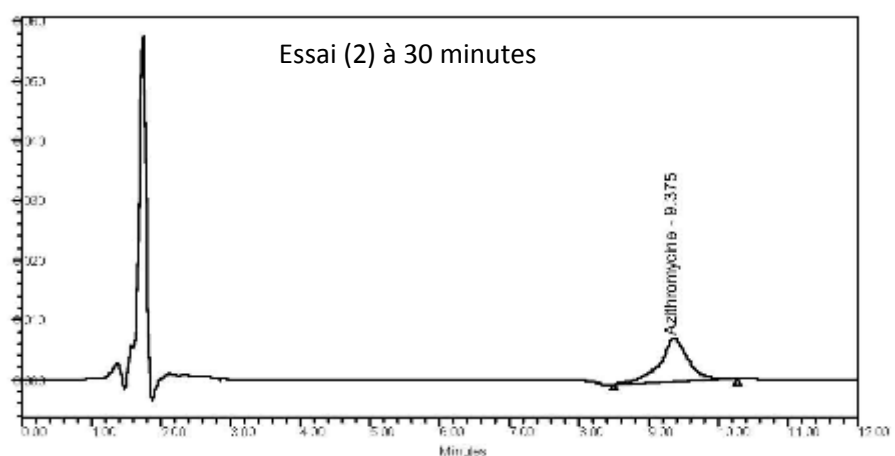
.

Description de test : UV-Visible :

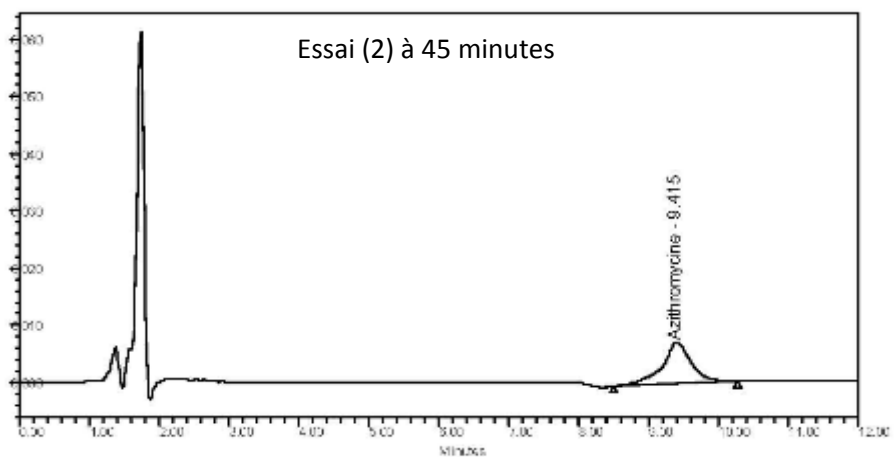
Dans ce test, nous analysons deux différents composés : le principe actif et le copolymère acide méthacrylique afin de faire un balayage. Le but de ce dernier c'est de choisir le maximum d'absorbance pour chaque produit et celons la projection on peu trouver la longueur d'onde qui correspond entre [200-400] cm^{-1} .



Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.372	167772	100.00	5928

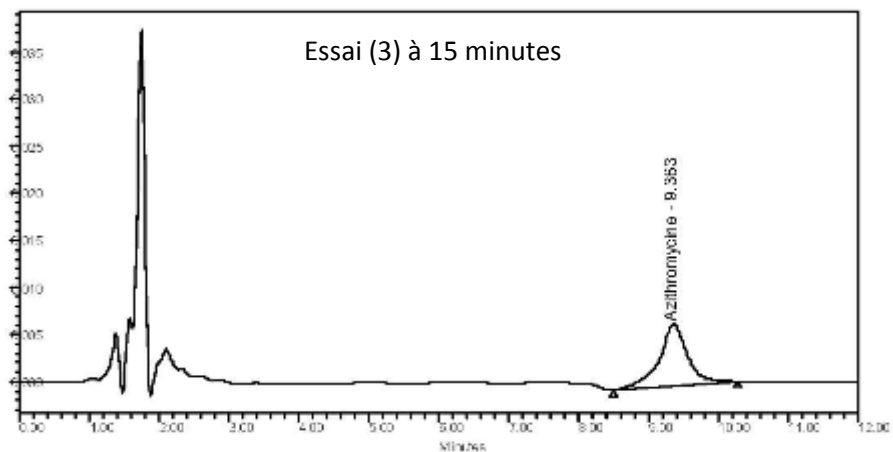


Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.375	205265	100.00	7140

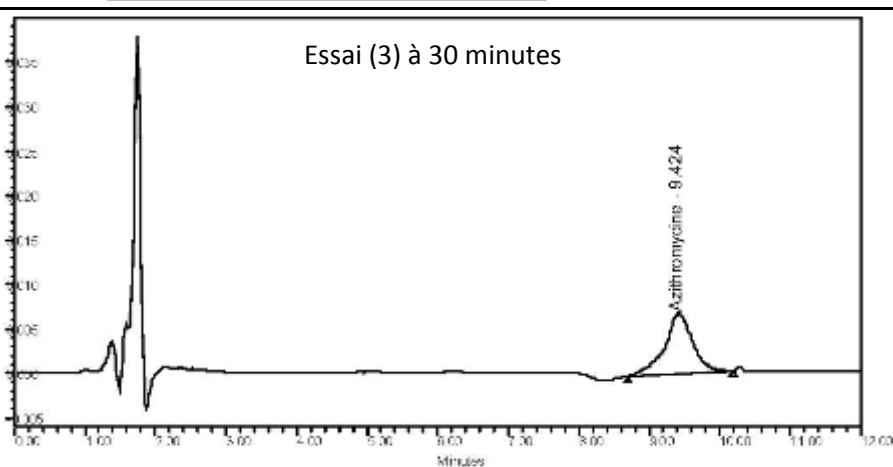


Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.415	207628	100.00	7148

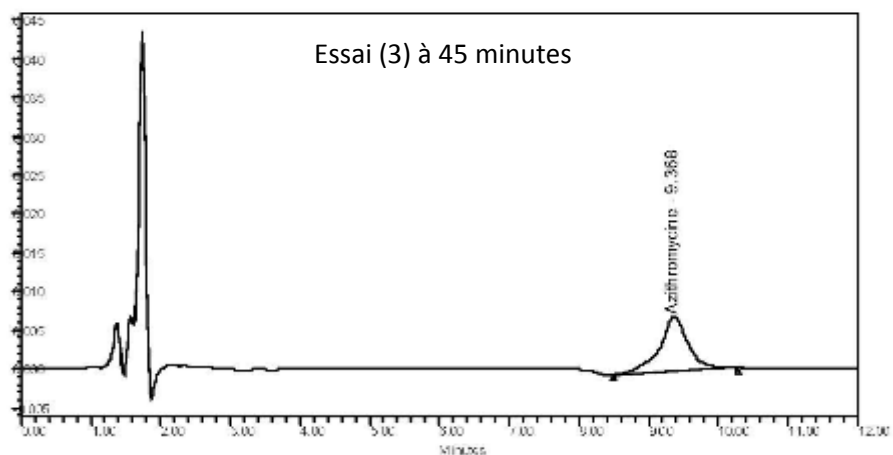
Fig. IV-18 : Chromatogramme représentant le dosage par HPLC de l'essai (2) au bout des 45 minutes de dissolution.



Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.363	185222	100.00	6584



Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.424	186949	100.00	6801



Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.368	201910	100.00	7040

Fig. IV-18 : Chromatogramme représentant le dosage par HPLC de l'essai (3) au bout des 45 minutes de dissolution.

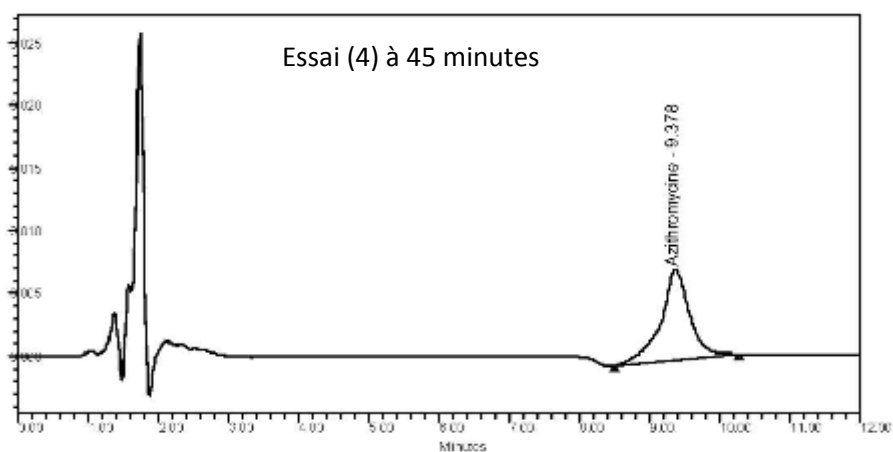
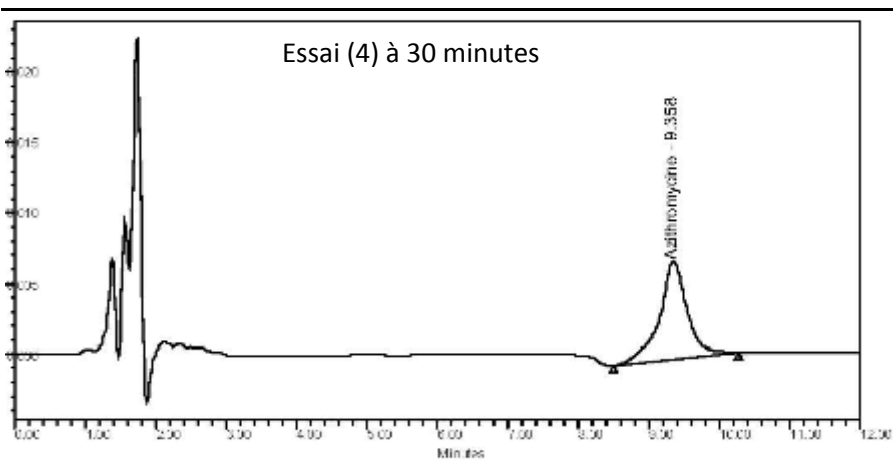
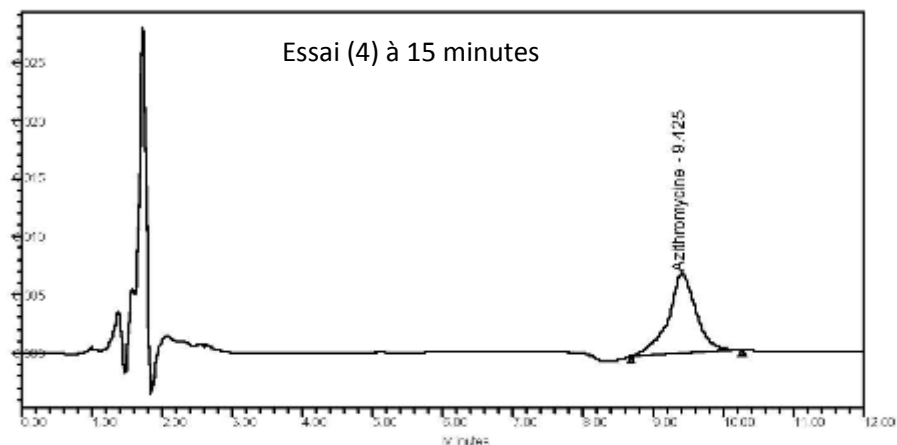
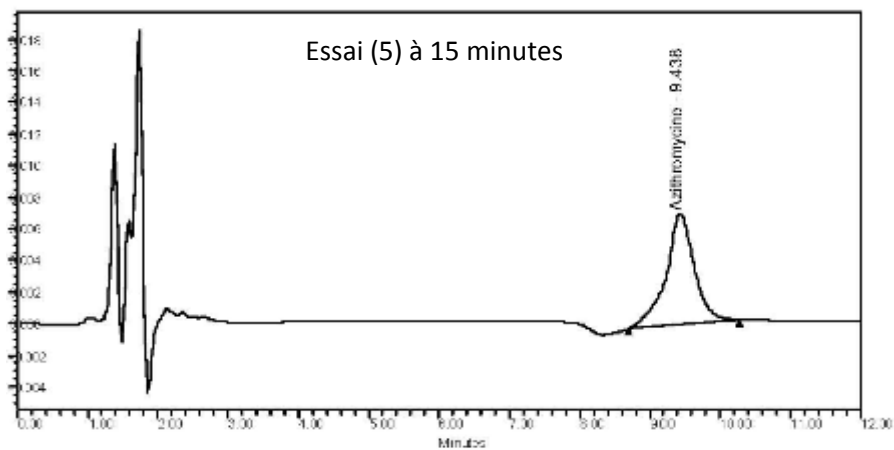
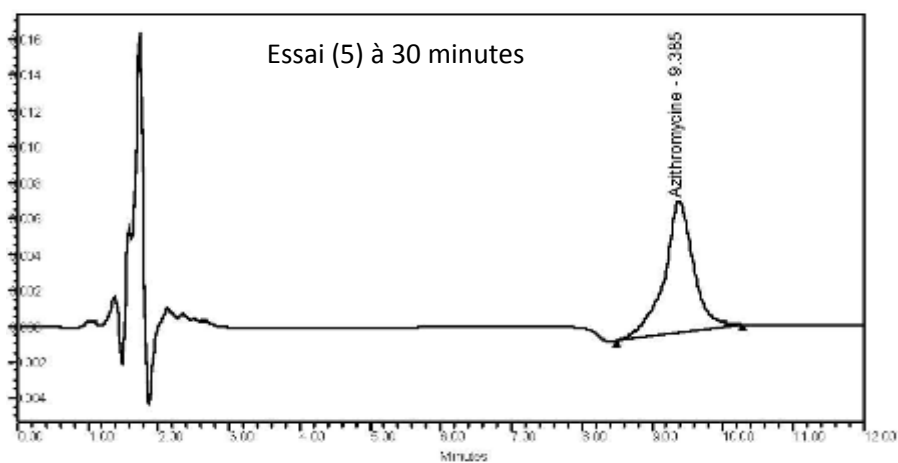


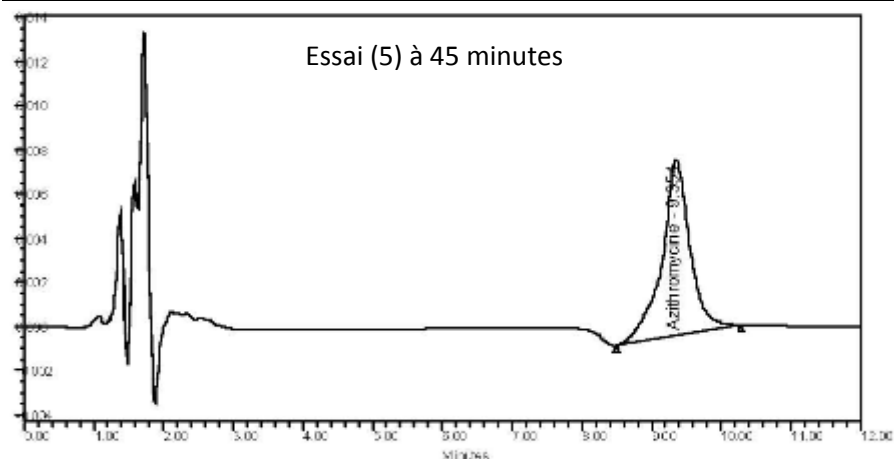
Fig. IV-18 : Chromatogramme représentant le dosage par HPLC de l'essai (4) au bout des 45 minutes de dissolution.



Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.438	195937	100.00	7044

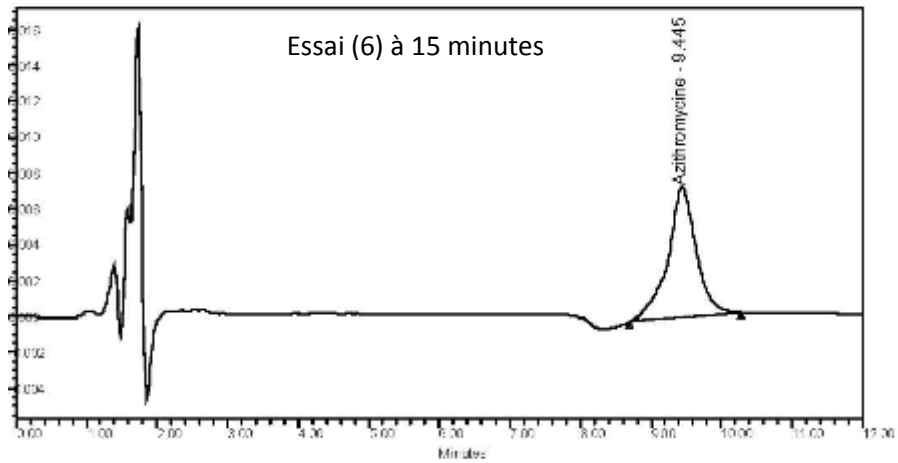


Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.385	210787	100.00	7356

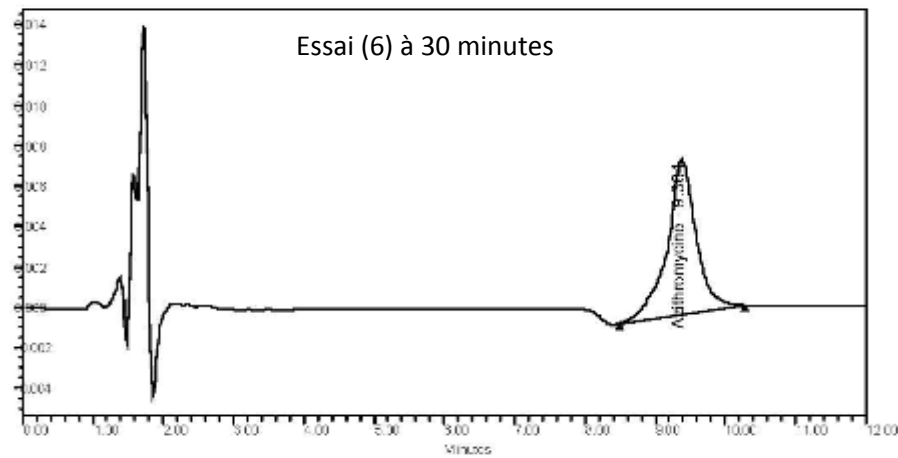


Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.354	223943	100.00	7980

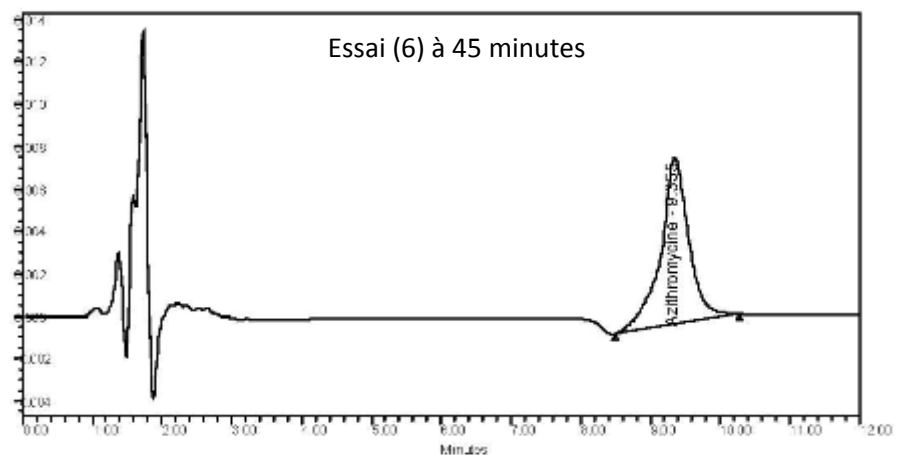
Fig. IV-18 : Chromatogramme représentant le dosage par HPLC de l'essai (5) au bout des 45 minutes de dissolution.



Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.445	201851	100.00	7243

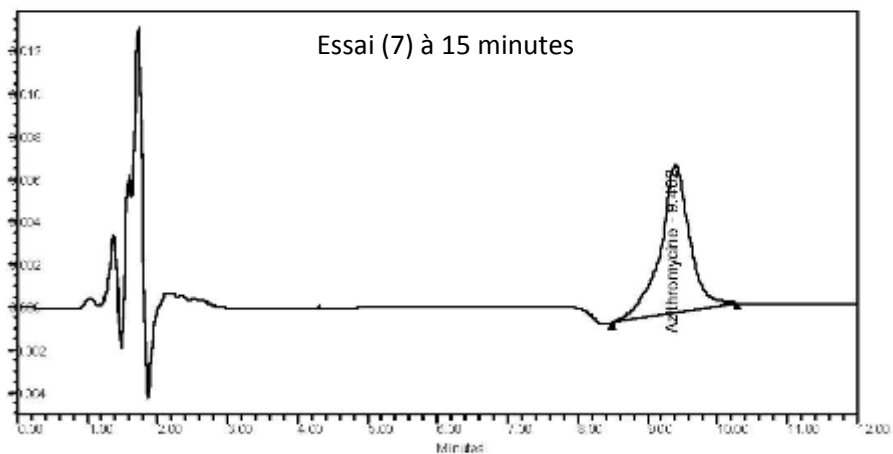


Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.384	218927	100.00	7663

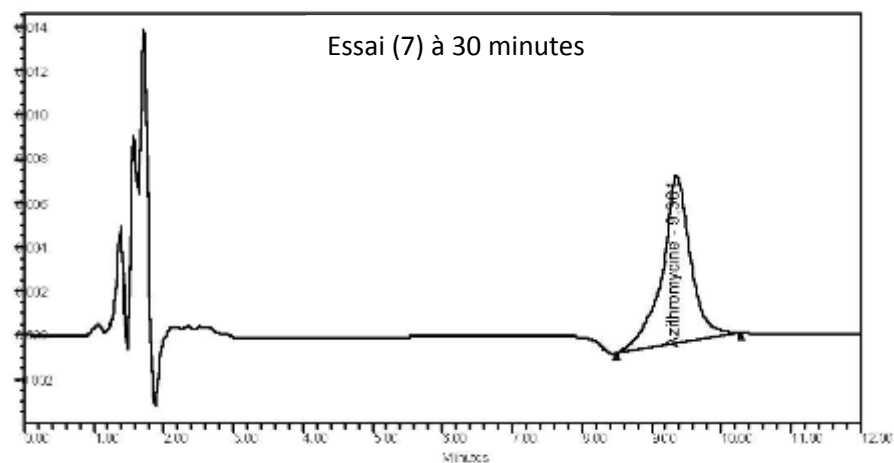


Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.355	221871	100.00	7874

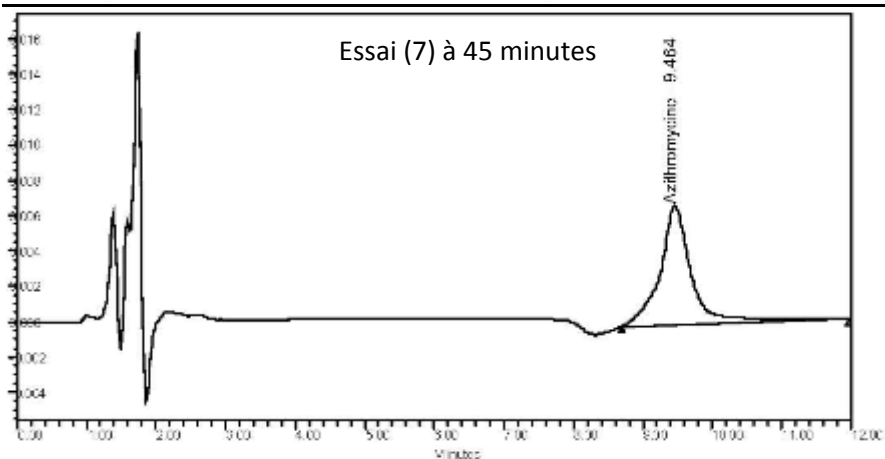
Fig. IV-18 : Chromatogramme représentant le dosage par HPLC de l'essai (6) au bout des 45 minutes de dissolution.



Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.402	200465	100.00	6940



Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.361	215189	100.00	7583








Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Azithromycine	9.464	218394	100.00	6735

Fig. IV-18 : Chromatogramme représentant le dosage par HPLC de l'essai (7) au bout des 45 minutes de dissolution.




Annexes 2 : Liste des images

Annexes 2 : Liste des images




N° d'image	Image	Propriétés
Image n°=1 Balance		Marque : Sartorius précisions (d=0,001g) de portée maximale de 6200
Image n°=2 Agitateur à hélice	 <small>T0052.1/R90E</small>	Marque : IKA-RW15, Vitesse : 1000 tourne/minute
Image n°=3 Mortier en porcelaine		en porcelaine
Image n°=4 Filtre seringue		Porosité= 0.45µm
Image n°=5 Étuve de séchage à plateau		Marque : Memmert

Annexes 2 : Liste des images

Annexes 2 : Liste des images

<p>Image n°=7 Tamis superposé</p>		<p>Marque : VT/VS RETSCH</p>
<p>Image n°=9 Test de tassement</p>		<p>Marque : ERWEKA.SVM</p>
<p>Image n°=10 Dissolu-test</p>		<p>pharma test PTWS 300</p>

Annexes 2 : Liste des images

<p>Image n°=11 pH mètre</p>	 A digital pH meter with a glass electrode and a beaker of blue liquid. The meter is white and has a digital display showing '7.17'. The electrode is connected to the meter and is submerged in the liquid. The background is a solid blue color.	
<p>Image n°=12 HPLC</p>	 A laboratory workstation with a computer monitor and a piece of equipment. The workstation is on a white desk. There is a computer monitor, a keyboard, and a mouse. A person is sitting at the workstation in the background. The equipment is a white and black device with various tubes and connections.	<p>Waltrs256</p>
<p>Image n°=14 FTIR</p>	 A laboratory workstation with a computer monitor and a piece of equipment. The workstation is on a white desk. There is a computer monitor, a keyboard, and a mouse. A person is sitting at the workstation in the background. The equipment is a white and black device with a large lens and a sample holder.	<p>FTIR</p>

I. Historique de groupe SAIDAL

L'entreprise Sidal a été créée en 1985, suite à la dissolution de la pharmacie Centrale Algérienne créée en 1977. A cet horizon, l'entreprise disposait de trois unités de production sises Gué de Constantine, Dar EL Beida et El-Harrach.

A la faveur des réformes économiques initiées en Algérie dans les années 80, l'entreprise Nationale de production Pharmaceutique Sidal, est transformée en Entreprise publique économique (EPE).

Le 15 février 1989, Sidal est passée à l'autonomie et est érigée en Société par action (SPA).

En 1993, des changements ont été apportés aux statue de l'entreprise, lui permettant de participer à toutes opérations industrielles et commerciales pouvant se rattacher à l'objet sicial, par voie de création de sociétés nouvelles ou filiales.

Plus tard et dans le cadre de la politique de filialisation, Sidal est érigée en groupe industriel par décision de l'assemblée générale extraordinaire (AGEX) du 27 juillet 1997.

II. Présentation et organisation :

Le groupe Sidal est propriétaire de trois filiales :

- La filiale Antibiotical comprenant le complexe antibiotique de Médéa ;
- La filiale pharml comportant les unités de dar El Beida, d'Annaba et de Constantine ;
- La filiale biotic avec ses unités d'El-Harrach, de gué de Constantine et de cherchel ;

Les 3 centres de distribution régionaux, la direction commerciale, la direction de marketing et de l'information médicale ainsi que le centre de recherche et développement sont rattachées à la société mère.

En outre, Sidal dispose de portefeuilles dans plusieurs sociétés mixtes, avec Pfizer, Sanofi-Aventis, GPE, Dar-eddawa (collyre), Taphco (fil chirurgical), ainsi que dans des partenariats " public privé" (Solupharm...).

Aujourd'hui, le groupe sidal est une SPA au capital de 2,5 milliards de dinars, dont 20% appartiennent à des petits porteurs privés, acquis lors de l'opération d'entrée en Bourse de l'entreprise en 1998.

Sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.

Le groupe Sidal est l'un des principaux producteurs de médicament en Algérie et contribue fortement à l'augmentation de la production nationale en mettant à la disposition des pouvoirs publics et de citoyen algérien une large gamme produit des produits pharmaceutiques riche de plus de 170 médicaments génériques répartis en 17 classes thérapeutiques.

Son chiffre d'affaire en 2005 avoisine les 100 millions d'euros. Sidal emploie à ce jour plus de 4100 employés.

III. Filiale ANTIBIOTICAL de Médéa :

III.1. Présentation :

En 1997, l'entreprise Sidal a mise en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation le 02 février 1998 en groupe industriel SAIDAL, ainsi le complexe d'antibiotique est devenu **antibiotical Médéa** filiale du groupe Sidal.

Antibiotical est située à Médéa, 100km du sud d'Alger, s'étend sur une superficie de 25ha dont plus de 19ha couverts, spécialisée dans la production des antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques, dotée de toutes les installations nécessaires à la fabrication du médicament depuis l'obtention du principe actif jusqu'à la mise en forme galénique du produit à savoir :

a. Une unité à la pointe de la biotechnologie pour la production des principes actifs pénicilliniques et non pénicilliniques par :

La production de fermentation est de 1200mètres cube pour une production de 750 tonnes de matière premières.

Elle dispose de deux unités de semi synthèse pour les produits oraux et stériles injectables.

b. une unité des spécialités pharmaceutiques :

Qui comprend deux bâtiments séparés l'un pénicilliniques, l'autre non pénicilliniques pour la fabrication des différents formes pharmaceutiques d'une capacité de 60 millions d'unité dont : 50% en injectables, 30% en forme sèches (comprimés, gélules, poudre pour sirop), 15% en forme pâteuses (crèmes et pommades), 5% en soluté buvables (sirops).

Elle est dotée aussi de quatre (4) enceintes stériles Z.A.C (zone à atmosphère contrôlée) de classe 100, cette forme constitue une spécificité d'antibiotical.

Plus deux grands magasins à air conditionné conçus pour le stockage approprié des matières premières, articales de conditionnement et des produits finis.

c. Une imprimerie :

dotée d'une capacité de production de plus de 80 millions d'étuis et de 140 millions de notices par an, de conditionnement et ceux des autres filiales du groupe SAIDAL.

En plus de cette activité, elle assure d'autres formes de prestations en dehors du groupe.

d. Laboratoire de contrôle de qualité :

Chargés de s'assurer de la conformité des matières premières, des produits semi finis et des produits finis, du suivi analytique de différentes phases du processus de fermentation dans le but d'améliorer les performances des souches microbiennes et interviennent dans la recherche et développement galénique, ainsi que le contrôle de qualité, partie intégrante des bonnes pratiques de fabrication qui constituent le référentiel pharmaceutique réglementaire pour tout établissement assurant la fabrication des médicaments.

En plus, on trouve :

- **Une centrale de la Maintenance et une unité des services auxiliaires.**
- **Une station de traitement des effluents.**

Résumé

L'Azithromycine est le médicament de choix dans le traitement de plusieurs infections bactériennes, le plus souvent ceux qui causent l'infection de l'oreille moyenne, la bronchite, la pneumonie, la fièvre typhoïde et la sinusite. Il est également efficace contre certaines infections des voies urinaires et les maladies vénériennes. Le but de ce mémoire est la mise au point d'une formulation galénique d'une suspension pharmaceutique à goût masqué, destiné à l'administration par voie orale à base d'un macrolide.

A cet effet nous avons procédé comme suit :

- Masquage du goût par la technique de coprécipitation dans un milieu organique en utilisant un copolymère (acide méthacrylique);
- Masquage du goût par la technique de granulation par voie humide moyennant de deux polymères hydrophiles : l'hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) et la gomme Xanthane.

Les résultats obtenus pour le masquage du goût amer du principe actif étudié sont concluants pour les formulations galéniques préparées. Ces dernières présentent un profil de libération du principe actif, caractéristique d'une forme pharmaceutique conventionnelle

Mots clés : Antibiotique, Azithromycine, Copolymère, Suspension pharmaceutique, Evaluation biopharmaceutique